

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1980 - N° 196

L'HISTIOCYTE ET SA PATHOLOGIE.

A propos d'un cas d'histiocytosarcome cutané.

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 22 Mai 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Yves FORESTIER

né le 11 Avril 1951

à SAINT-JULIEN-EN-GENEVOIS (Haute-Savoie)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON

MÉDECINE

E. S. R. CHANCE BLANCHE

1901 - 1902

L'HISTIOCYTE ET SA PATHOLOGIE.

A propos d'un cas d'histiocytose maligne.

Thèse présentée à la Faculté de Médecine de Lyon

par THIVOLET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

en vue de la publication le 22 mai 1902

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Yves FORESTIER

né le 22 Avril 1901

https://archive.org/details/IA41554207_0036

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1980 - N°

L'HISTIOCYTE ET SA PATHOLOGIE.

A propos d'un cas d'histiocytosarcome cutané.

(Travail de la Clinique Dermatologique
(Professeur THIVOLET)
Pavillon R, Hôpital Edouard-Herriot).

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 22 Mai 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Yves FORESTIER

né le 11 Avril 1951

à SAINT-JULIEN-EN-GENEVOIS (Haute-Savoie)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDICINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1980 - N°

L'HISTIOCYTE ET SA PATHOLOGIE.
A propos d'un cas d'histiocytose cutanée.

(Travail de la Clinique Dermatologique
(Professeur THIVOLET)
Pavillon R, Hôpital Edouard-Herriot).



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 22 Mai 1980
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Yves FORÉSTIER

né le 11 Avril 1951

à SAINT-JULIEN-EN-GENÈVOIS (Haute-Savoie)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président de l'Université : Professeur D. GERMAIN
Premier Vice-Président : Professeur M. DUFAY
Deuxième Vice-Président : M. J.C. DUPLAN
Troisième Vice-Président : Mlle. A. ECHALON
Secrétaire Général : M. J. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

Médecine Grange-Blanche : Directeur : Professeur ZECH
 Alexis Carrel : Directeur : Professeur MORNEK
 Lyon-Sud : Directeur : Professeur NORMAND
 Lyon-Nord : Directeur : Docteur Y. MINAIRE (M.C.A.)
 Directeur honoraire : Professeur BERTOYE A.

Biologie Humaine : Directeur : Docteur REVILLART J.P. (M.C.A.)

Techniques de Réadaptation : Directeur : Professeur MORGON A.

Sciences Pharmaceutiques : Directeur : Professeur BIZOLLON C.A.

Sciences Odontologiques : Directeur : Professeur J. PARRET

Institut Régional d'Education :
Physique et Sportive :
 Directeur : M. MILLON A.

Mathématiques : Directeur : Professeur Ph. PICARD

Physique : Directeur : J. DELMAU

Chimie et Biochimie : Directeur : Mme. VARAGNAT (Maître Assistant)

Sciences de la Nature : Directeur : Professeur LEMOIGNE

Sciences Physiologiques : Directeur : Melle. le Professeur WORBE J.F.

Institut Universitaire
de Technologie N° 1 : Directeur : Professeur M.A. VILLE

Institut Universitaire
de Technologie N° 2 : Directeur : M. GALLET J.
 Directeur E.N.S.A.M.

Observatoire : Directeur : M. MONNET Guy (Astronome adjoint)

Physique Nucléaire : Directeur : Professeur GUSAKOW

Mécanique : Directeur : Melle. le Professeur COMTE-BELLOT

COMPOSITION DU JURY :

Président : Professeur J. THIVOLET, UER Grange Blanche

Assesseurs : Professeur D. COLOMB, UER Sud-Ouest

Professeur G. MOULIN, UER Lyon-Nord

Professeur Ag. H. PERROT, UER Alexis Carrel

A Dominique et à Julien

A mes parents

A ma famille

A ma belle-famille

A tous mes amis

A notre Président de thèse :

Monsieur le Professeur J. THIVOLET

A nos Maîtres et Juges :

Monsieur le Professeur D. COLOMB

Monsieur le Professeur G. MOULIN

Monsieur le Professeur Ag. H. PERROT

A ceux qui ont collaboré à la réalisation de ce travail :

Monsieur D. SCHMITT

Madame le Docteur C. HERMIER

Madame le Docteur O. GENTILHOMME

Monsieur le Professeur P.A. BRYON

Monsieur le Docteur P. SOUTEYRAND

Monsieur et Madame LÖNING

Madame C. FAURE

Mademoiselle A. MICOUD

Mademoiselle D. GERMAIN

Madame C. CONRAD

PLAN

<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>CHAPITRE 1 : OBSERVATION PERSONNELLE</u>	3
<u>CHAPITRE 2 : L'HISTIOCYTE NORMAL ET PATHOLOGIQUE ET SON IDENTIFICATION.</u> <u>LA CELLULE DE LANGERHANS ET LES CELLULES APPARENTEES.</u>	13
I - <u>LE SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL</u>	14
II - <u>LE SYSTEME DES PHAGOCYTES MONONUCLEES</u>	16
A - Historique et définition	16
B - Description	17
C - Caractéristiques essentielles	22
D - Le monocyte peut-il donner naissance à d'autres cellules que les macrophages ?	22
E - Les macrophages peuvent-ils naître d'autres cellules que le monocyte ?	25
F - Existe-t-il encore des cellules "réticulaires" ?	25
III - <u>L'HISTIOCYTE CUTANE : DEFINITION, ORIGINE, DEVENIR</u>	27
A - Définition et problèmes terminologiques	27
B - Origine et différenciation	29
C - Destinée et écologie	31
IV - <u>ROLES ET FONCTIONS DE L'HISTIOCYTE</u>	33
A - Généralités	33
B - La phagocytose	34
C - Histiocyte et réponse immune	38
D - Autres propriétés et rôles de l'histiocyte	42
E - Conclusions	46
V - <u>IDENTIFICATION DE L'HISTIOCYTE CUTANE</u>	47
A - Arguments morphologiques	47
B - Arguments tirés des propriétés membranaires	53
C - Arguments tirés des propriétés cytoplasmiques	56
D - Arguments tirés des propriétés fonctionnelles	59
E - Essai de définition d'un protocole "idéal" d'identification	61

VI - <u>LA CELLULE DE LANGERHANS</u>	65
A - Introduction	65
B - Description et identification	65
C - Cinétique et répartition	68
D - Rôle	68
E - Origine	70
F - Rapports avec les histiocytes et les cellules interdigitantes	71
VII - <u>L'HISTIOCYTE PATHOLOGIQUE</u>	72
A - Pathologie fonctionnelle des phagocytes mononucléés	73
B - L'histiocyte cutané malin	74
VIII - <u>ARGUMENTS POUR LA NATURE HISTIOCYTAIRE DU CAS PRESENTE</u>	78
 <u>CHAPITRE 3 : LA PATHOLOGIE HISTIOCYTAIRE CUTANEE.</u>	 81
 I - <u>PATHOLOGIE HISTIOCYTAIRE REACTIONNELLE</u>	 83
A - A un désordre métabolique	83
B - A un processus inflammatoire	85
II - <u>AFFECTIONS HISTIOCYTAIRES GENERALISEES OU SYSTEMIQUES</u> <u>(AVEC LOCALISATIONS CUTANEEES EVENTUELLES)</u>	 86
A - L'histiocytose maligne	86
B - Le syndrome hémophagocytaire	88
C - Le groupe des histiocytosis X	89
D - Les manifestations cutanées des leucémies de la lignée histiomonocytaire	 92
E - Les lymphomes histiocytaires "vrais"	94
F - L'histiocytose sinusale avec lymphadénopathie massive	101
G - L'histiocytose multicentrique	103
H - La dermo-arthrite histiocytaire familiale de Zayid	106
III - <u>AFFECTIONS HISTIOCYTAIRES ESSENTIELLEMENT CUTANEEES</u> <u>(OU A POINT DE DEPART CUTANE)</u>	 106
A - Les affections bénignes	106
1) L'histiocytome éruptif généralisé	107
2) L'histiocytose congénitale régressive de Hashimoto- Pritzker	 108
3) L'histiocytose infantile céphalique bénigne	109
4) L'histiocytose multicentrique cutanée pure	109

5) Autres affections cutanées histiocytaires	
bénignes disséminées	109
6) Le granulome annulaire	111
7) Tumeurs bénignes "soit-disant histiocytaires" (ou fibrohistiocytaires)	112
B - Les affections malignes	113
1) Le "malignant fibrous histiocytoma" des auteurs américains	113
2) Les lymphomes histiocytaires "vrais" à point de départ cutané	115
3) La "réticulose" de Crosti et l'histiocytosarcome cutané	116
IV - <u>CONCLUSIONS</u>	116
 <u>CHAPITRE 4 : L'HISTIOCYTOSARCOME CUTANE</u>	118
 I - <u>INTRODUCTION</u>	119
II - <u>LES "RETICULOSES" CUTANÉES MALIGNES. LES HEMATODERMIES.</u>	119
A - Evolution des idées	119
B - Les éléments nouveaux	121
C - Que reste-t-il des "réticuloses" ?	123
D - Conception actuelle des hémato dermies et essai de démembrement	123
E - Problèmes encore posés actuellement	128
III - <u>DIFFICULTES D'ETUDE DES TUMEURS HISTIOCYTAIRES CUTANÉES</u>	129
A - Difficultés terminologiques	129
B - Difficultés cytologiques	131
C - Difficultés nosologiques	131
D - En somme...	132
IV - <u>SYNTHESE DES CAS "POSSIBLES" D'HISTIOCYTOSARCOMES CUTANES</u>	132
A - Les observations de Crosti et celles s'en rapprochant (dorsales)	133
B - Observations de "réticuloses" localisées extra-dorsales	138
C - Discussion de ces cas "possibles"	139

V - <u>LES CAS "PROBABLES OU CERTAINS" D'HISTIOCYTOSARCOMES CUTANES</u>	142
A - Observation de Laugier et coll.	142
B - Observation de Gamby et coll.	145
C - Les deux cas de Fayolle et coll.	147
D - Observation de Seifert et coll.	152
E - Observation de Ortonne et Mme Hermier	156
F - Observations de Zala et coll.	159
VI - <u>L'HISTIOCYTOSARCOME CUTANE ET SES CARACTERISTIQUES ESSEN-</u> <u>TIELLES</u>	163
A - Justification terminologique	163
B - Caractéristiques étiologiques	167
C - Caractéristiques cliniques	168
D - Caractéristiques paracliniques	169
E - Caractéristiques histologiques	170
F - Caractéristiques immuno-enzymologiques et fonctionnelles	173
G - Principaux diagnostics différentiels	173
H - Caractéristiques évolutives. Pronostic	174
I - Caractéristiques thérapeutiques	175
J - Place nosologique	175
VII - <u>CONCLUSION</u>	176
 <u>CONCLUSIONS GENERALES</u>	 178
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	181

I N T R O D U C T I O N

L'observation d'une tumeur répondant à priori à la description du "réticulohistiocytome de CROSTI" nous a permis de réaliser une étude ultra-structurale, immunocytologique et histoenzymologique qui a mis en évidence la nature histiocytaire des cellules tumorales malignes.

En revoyant la littérature nous nous sommes alors heurtés à de nombreuses difficultés, aussi bien du point de vue clinique et histocyto-logique que du point de vue terminologique et nosologique, tant les cas supposés correspondre à notre propos restent souvent incertains et épars dans les divers chapitres de la pathologie.

Ceci devait donc nous conduire à une réflexion sur les multiples problèmes encore posés actuellement par l'étude des affections histiocytaires, pathologie située aux confins de l'hématologie et de la dermatologie, et dont l'autonomie récente a fait suite à l'individualisation du système des phagocytes mononucléés.

Nous diviserons cette étude en quatre parties :

- dans un premier temps nous rapporterons l'observation personnelle qui devait être à l'origine de ce travail ;

- dans un second temps nous aborderons l'étude de l'histiocyte cutané en la centrant sur l'origine, le rôle et surtout l'identification de celui-ci puisque les progrès récents de l'immunocytoologie et de l'histoenzymologie ont grandement contribué aux progrès de l'identification cellulaire ; nous y ajouterons quelques notions concernant des cellules apparentées : cellule de Langerhans, cellules ramifiées ;

- dans un troisième temps nous envisagerons la synthèse de la pathologie histiocytaire cutanée, que celle-ci soit secondaire ou primitive, en insistant entre autres sur les problèmes posés par les lymphomes malins ;

- enfin, dans un quatrième temps, nous redéfinirons l'ancien concept des "réticuloses cutanées malignes" et celui plus actuel des hémato-dermies,

afin d'y situer la tumeur que nous rapportons et que nous dénommons "histiocytosarcome cutané" ; nous en recenserons alors les cas possibles, probables ou certains tout en analysant les difficultés d'étude, pour tenter finalement de définir les caractéristiques essentielles de l'histiocytosarcome cutané.

CHAPITRE 1 :

OBSERVATION PERSONNELLE.

Nous rapportons l'observation clinique et paraclinique qui devait être à l'origine de ce travail et à l'étude de laquelle il nous fut donné de participer en 1978 dans le Service du Professeur J. THIVOLET, Clinique Dermatologique, Allergologique et Vénéréologique, Pavillon R, Hôpital Edouard Herriot. (Photos pages 12 bis et 12 ter).

Cette observation a fait depuis l'objet de plusieurs publications auxquelles nous avons collaboré (96) (97) (98) (99) (214) (215).

I - ANAMNESE

Madame V... Blanche, née le 31.01.1899, est hospitalisée le 23.10.1978 (dossier H 6431) pour une volumineuse tumeur située en regard de l'omoplate droite.

A - ANTECEDENTS :

Il n'existe que peu d'antécédents personnels chez cette femme de 79 ans :

- . insuffisance veineuse modérée des membres inférieurs,
- . cholécystectomie en 1962 avec épisodes diarrhéiques intermittents depuis,
- . épithélioma probable de nature non précisée au niveau de la queue du sourcil gauche traité par radiothérapie locale en 1949.

B - ELEMENTS CLINIQUES :

1) La tumeur dorsale :

L'hospitalisation est donc motivée par une volumineuse tumeur dorsale.

a) L'histoire débute deux mois auparavant par l'apparition d'une petite lésion nodulaire violacée en regard de l'omoplate droite. Un traitement local par cataplasmes n'entraîne aucune amélioration puisque la lésion tumorale s'étend rapidement de façon centrifuge alors qu'elle se déprime en son centre. La malade consulte alors le Docteur BRUTZKUS qui la fait hospitaliser.

b) A l'entrée dans le service on est en présence d'une volumineuse tumeur unique, grossièrement ovalaire, mesurant 20 cm de haut sur 15 de large. Alors que le centre est déprimé et partiellement squameux, la lésion est essentiellement constituée d'un volumineux bourrelet très dur ayant la forme d'un "fer à cheval" ouvert vers le bas.

Celui-ci est rouge violacé (lie de vin), ulcéré en partie (de midi à 5 heures), infiltrant et très adhérent aux plans profonds. Le centre déprimé est également violacé.

c) Il n'existe aucun signe fonctionnel, en particulier ni douleurs, ni prurit.

d) L'extension est rapide, et deux semaines plus tard la tumeur atteint le bord de l'aisselle droite entraînant une gêne à l'abduction du bras.

2) L'état général :

L'état général est excellent. Il n'existe ni asthénie, ni anorexie, ni amaigrissement, ni fièvre.

3) L'examen clinique :

Mise à part la tumeur l'examen clinique est strictement normal. Il ne retrouve en particulier ni hépato-splénomégalie, ni adénopathie locorégionale (creux axillaire et sus-claviculaire) ou à distance.

II - BILAN BIOLOGIQUE, IMMUNOLOGIQUE ET D'EXTENSION

A - BILAN D'EXTENSION :

Déjà négatif cliniquement le bilan paraclinique d'extension s'avère aussi totalement négatif.

1) Radiologie :

. Les structures osseuses sous-jacentes (grill costal, omoplate) sont intègres,

. de même les clichés thoraciques ne révèlent ni lésion parenchymateuse pulmonaire ni atteinte médiastinale,

. enfin le lavement baryté ne met en évidence qu'une diverticulose sigmoïdienne.

2) Hématologie :

a) Hémogramme :

Celui-ci, contrôlé à deux reprises, retrouve en moyenne :
4 960 000 GR, 5 300 GB (55 % poly. neutro., 3 % poly. éosino., 37 % lympho. et 5 % monocytes), 230 000 plaquettes. Une monocytose à 13 % est observée à une reprise.

b) Recherche de cellules de Sézary circulantes : celle-ci est négative (Lc 5788).

c) Myélogramme (Laboratoire du Professeur GERMAIN) :

"Grain médullaire un peu fibro-graisseux de densité subnormale avec une lignée granuleuse représentée à tous les stades de maturation. Lignée érythroblastique correcte (15 à 20 %). Discrète réaction monocyttaire. Mégacaryocytes présents. Pas de cellules suspectes".

d) Biopsie médullaire (LH 838, Professeur Ag. BRYON) :

"Moelle discrètement hypoplasique et adipeuse sans signe d'envahissement".

e) Scintigraphie hépatosplénique (Docteur VILLE) :

"Hypertrophie hépatique modérée avec fixation assez homogène sans lacune significative ; scintigraphie splénique normale".

f) Lymphographie pédieuse simple (Docteur CHASSARD) :

"Les ganglions pelviens et lomboaortiques ont un aspect légèrement microlacunaire, en particulier à gauche, mais sans hypertrophie".

Après avis du Professeur Ag. BRYON cet aspect est considéré comme non pathologique.

3) Autre :

. fond d'oeil : normal.

. bilan ORL, clinique et radiologique : normal.

B - BILAN COMPLEMENTAIRE BIOLOGIQUE ET IMMUNOLOGIQUE :

Il confirme les données précédentes et l'absence d'atteinte systémique.

1) Bilan standard :

- . vitesse de sédimentation : 10 % à 1^{ère} heure,
- . ionogramme sanguin : normal,
- . électrophorèse des protéines sériques : tracé normal,
- . sérologie cardiolipidique : négative,
- . bilan hépatique normal, en particulier transaminases, phosphatases alcalines, gamma glutamyl transpeptidase, dosage radioimmunologique de l'alpha foetoprotéine,
- . bilan rénal normal, à l'exception d'une infection urinaire à Klebsiella.

2) Recherches complémentaires :

- . immunoélectrophorèse (n° 924, Laboratoire du Professeur CREYSSEL) :
 - sanguine : normale,
 - urinaire : tracé de discrète réaction tubulaire avec présence d' $\alpha 1$ et $\alpha 2$ microglobuline et de chaînes légères,
- . recherche d'auto-anticorps (K 87837, Professeur Ag. MONIER) : absence d'anticorps antinucléaires et anti DNA natif,
- . dosage radioimmunologique de l'antigène carcino-embryonnaire : en deçà des valeurs normales.

3) Multitests cutanés et DNCB :

La seule anomalie est représentée par une absence de réaction aux multitests cutanés (tétanos, diphtérie, streptocoque, tuberculine, glycérine, candida, trichophyton et protéines) à 24, 48 et 72 heures.

De même on observe une absence de sensibilisation cutanée au DNCB à 10 puis 100 γ aux 1^{er}, 2^{ème}, 3^{ème} et 21^{ème} jours.

III - ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE, ULTRASTRUCTURALE, IMMUNOCYTOLOGIQUE ET ENZYMOLOGIQUE DE LA TUMEUR :

La valeur de ces différents examens et de leurs résultats sera discutée dans le chapitre 2.

A - HISTOPATHOLOGIE EN MICROSCOPIE OPTIQUE :

1) Matériel et méthodes :

Les prélèvements biopsiques réalisés au punch sous anesthésie locale par la xylocaïne sont techniqués selon deux méthodes.

Ils sont fixés extemporanément par le formol salé (liquide de Baker) puis inclus à la paraffine et les coupes sont colorées par l'hémalin-éosine-safran (HES) pour l'étude en microscopie photonique standard.

Ils sont également fixés par le formol puis deshydratés et inclus en résine époxy, et les coupes sont colorées par l'HES et par le Giemsa pour l'étude photonique sur coupes en résine époxy (28).

2) Résultats :

a) Microscopie photonique standard (n° 4225.78, Docteur C. HERMIER) :

"Sous un épiderme un peu papillomateux on observe sur la totalité du prélèvement une prolifération cellulaire dermique très dense et homogène formant dans le derme papillaire et superficiel une bande sous-épidermique alors qu'en profondeur l'infiltrat prend plus volontiers une disposition nodulaire préférentiellement, semble-t-il, périvasculaire. Les éléments cellulaires se glissent parfois également entre les faisceaux conjonctifs. Il n'existe pas d'épidermotropisme.

Au point de vue cytologique, outre quelques polynucléaires éosinophiles et quelques éléments mononucléés de petite taille (de nature lymphocytaire probable), on retrouve essentiellement d'assez grandes cellules mononucléées. Celles-ci possèdent un cytoplasme clair, un noyau arrondi ou irrégulier relativement pâle, comportant souvent un ou plusieurs nucléoles et une hétérochromatine volontiers disposée en couronne périphérique.

Les images de mitose sont assez nombreuses et la haute malignité paraît très probable".

b) Microscopie photonique sur coupes en résine époxy (LH 838, Professeur Ag. BRYON) :

On observe un infiltrat dermique formé de cellules mononucléées, ou parfois polynucléées, de taille variable et d'interprétation difficile. On peut garder comme hypothèse la possibilité d'une prolifération histiocytaire maligne plus proche de "l'histiocytose maligne" que d'un lymphome de type 5 de notre classification (30).

B - IMMUNOCYTOLOGIE ET HISTOENZYMOLOGIE :

1) Immunocytoologie : recherche de l'antigène HTLA :

a) Matériel et méthode :

Sur coupes de 4 microns obtenues sur microtome Cryocut à partir de blocs congelés la recherche des lymphocytes T est réalisée par immunomarquage indirect au moyen d'un sérum anti-HTLA (Institut Mérieux) spécifique de la population T et d'un conjugué anti-immunoglobulines de lapin couplé à la peroxydase (Institut Pasteur) selon la technique mise au point à Lyon (4) (212) (213).

b) Résultat (D. SCHMITT, FRA 11 INSERM, Clinique Dermatologique, Lyon) :

Cette recherche de l'hétéroantigène de différenciation de la population lymphocytaire T montre une absence de marquage au niveau de la membrane des cellules proliférantes.

Il n'a pas été possible de rechercher l'antigène HBLA spécifique de la population lymphocytaire B.

2) Histoenzymologie : recherche de la peroxydase endogène :

a) Matériel et méthode :

La peroxydase endogène est recherchée sur coupes à congélation par le milieu de Graham-Karnovsky (3.3' diaminobenzidine en présence de H_2O_2) (111).

b) Résultat (D. SCHMITT) :

On observe une absence totale d'activité peroxydasique endogène au niveau du cytoplasme des cellules tumorales.

C - MICROSCOPIE ELECTRONIQUE :

1) Matériel et méthode :

Les prélèvements sont fixés par la glutaraldéhyde à 2 % puis le tétroxyde d'osmium (O_5O_4) à 1 % en tampon cacodylate de sodium. Après déshydratation les blocs sont inclus en résine époxy. Les coupes semi-fines sont contrastées au bleu de méthylène-Azur II et observées en microscopie photonique. Les coupes fines sont contrastées à l'acétate d'uranyl-citrate de plomb et l'observation est conduite sur microscopes Hitachi HU 12 A et Philips EM 300 (Centre de Microscopie Electronique appliquée à la Biologie, Université Lyon I, Villeurbanne).

2) Résultats (n° 818, D. SCHMITT) (214) (215) :

L'infiltrat dermique est composé en grande majorité de cellules d'assez grande taille allongées dont les noyaux irréguliers, parfois profondément encochés ou indentés, possèdent une hétérochromatine en mottes généralement disposée à la périphérie et parfois un nucléole proéminent.

La membrane cytoplasmique est également irrégulière, ondulante.

Le cytoplasme, relativement abondant, est riche en organites. On y retrouve notamment des mitochondries, des polyribosomes, des corps de Golgi, des citernes ergastoplasmiques, des microtubules et des micro-filaments. Par contre on ne retrouve ni lysosomes primaires typiques ni granules de Langerhans.

On observe surtout dans la quasi-totalité des cellules des formations arrondies contenant une matrice granuleuse et de nombreuses petites vésicules, dénommées corps multivésiculaires (CMV) ou multivesicular bodies (MVB). Ceux-ci sont délimités par une membrane unique et ont une densité électronique variable, parfois très denses et bourrés de microvésicules (évoquant alors les lysosomes), parfois très clairs avec une matrice électroniquement vide et ne comportant que quelques vésicules. Ces vésicules n'existent pas à l'état libre dans le cytoplasme sauf au voisinage des zones de Golgi. Il faut également remarquer que ces CMV persistent dans les cellules en cours de mitose.

Des mitoses sont d'ailleurs assez fréquemment retrouvées.

Enfin il n'existe pas d'images spécifiques de phagocytose ou d'érythrophagocytose.

Ces aspects ultrastructuraux et la présence des CMV sont en faveur de la nature histiocyttaire des cellules.

IV - EVOLUTION

A - MODALITES THERAPEUTIQUES :

Un traitement radiothérapique est entrepris (Docteur J.P. GERARD, Centre Léon Bérard) consistant en une électronthérapie locale (par électrons de 17 MeV) à raison de 300 rads par séance. On aboutit ainsi à une dose totale de 4000 rads répartie sur 3 semaines et 1/2, suivie d'un surdosage focalisé de 1000 rads 2 semaines plus tard.

B - EVOLUTION SOUS TRAITEMENT :

Dès lors l'évolution est très rapidement favorable. On assiste en effet à une fonte spectaculaire de la tumeur dès la deuxième séance.

Deux examens ultrastructuraux (n° 820 et 828) sont pratiqués en cours de traitement montrant la disparition complète des cellules contenant les corps multivésiculaires après seulement 900 rads.

Après 4000 rads (fin novembre 1978) la lésion a totalement disparu ne laissant subsister qu'une discrète atrophie sous-cutanée, et les mouvements de l'épaule sont redevenus normaux.

Aucune autre thérapeutique complémentaire n'est utilisée.

C - EVOLUTION ULTERIEURE :

L'évolution d'ensemble est très satisfaisante.

En mars 1979 les clichés pulmonaires simples et tomographiques objectivent une opacité très postérieure, en regard du territoire irradié, très évocatrice d'un aspect post-radiothérapique (Docteur J.P. GERARD). Cet aspect s'améliore progressivement sous Piasclédine, anti-infectieux et corticothérapie douce pendant 3 semaines. Finalement ne persistent que quelques lésions bulleuses d'emphysème post-radiothérapique.

En novembre 1979 la malade présente un épisode confusionnel isolé, sans déficit ni anomalie de l'examen neurologique, totalement régressif. L'EEG pratiqué au décours de cet épisode (Service du Docteur FOURNET) est strictement normal évoquant un syndrome vasculaire cérébral transitoire.

En janvier 1980 l'état pulmonaire est satisfaisant, il n'existe aucun signe neurologique anormal et l'état général demeure excellent. Treize mois après la fin de l'électronthérapie l'état local est parfait sans la moindre suspicion de récurrence. On ne note par ailleurs aucune adénopathie palpable et on ne trouve ni spléno ni hépatomégalie.

V - CONCLUSIONS :

Le cas rapporté concerne donc une femme de 79 ans présentant une volumineuse tumeur dorsale unique d'apparition récente et d'évolution rapide. Il n'existe aucun envahissement systémique hématologique ou

autre. Les divers examens pratiqués évoquent une prolifération histiocytaire maligne. L'évolution sous électronthérapie est extrêmement favorable avec un recul supérieur à un an.

Il convient donc de discuter dans un premier temps la nature histiocytaire des cellules tumorales, ce que nous envisagerons dans le second chapitre consacré à l'histiocyte normal et pathologique et à son identification. Une fois cette nature histiocytaire démontrée nous envisagerons alors l'étude des affections histiocytaires cutanées et plus particulièrement l'étude de ces tumeurs isolées afin de tenter d'en définir les caractéristiques essentielles et la place nosologique au sein de la pathologie histiocytaire et des hématodermies en général.



Figure 1 : Aspect clinique de la tumeur à l'entrée de la malade (23.10.1978).

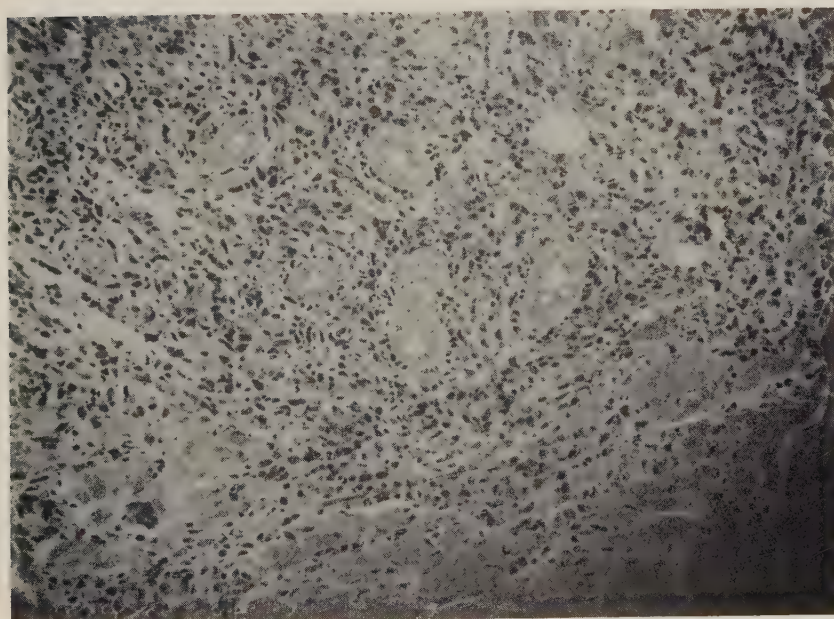


Figure 2 : Histologie sur coupe en résine époxy.

CHAPITRE 2 :

L'HISTIOCYTE NORMAL ET PATHOLOGIQUE ET SON IDENTIFICATION.

LA CELLULE DE LANGERHANS ET LES CELLULES APPARENTÉES.

La définition de l'histiocyte, ou macrophage conjonctif, ne peut s'envisager qu'à la lumière des acquisitions récentes concernant l'origine des cellules macrophagiques (ou phagocytaires) et les progrès réalisés dans l'identification cellulaire comme dans la meilleure compréhension d'entités jusque là très floues ou controversées, en particulier le système réticulo-endothélial.

Peu de domaines, en effet, ont bénéficié d'autant de bouleversements dans la dernière décennie, tant dans le domaine de la connaissance fondamentale que dans ses applications à la pathologie, cutanée et hématologique notamment.

De ceux-ci devaient découler d'importantes modifications terminologiques et nosologiques qui seront envisagées dans un chapitre ultérieur, concernant en particulier l'ex-chapitre des "réticuloses". Ces modifications ne paraissent pas pour autant définitives et bien des incertitudes persistent encore à tous les niveaux de ce domaine en plein mouvement qu'est la pathologie histio-monocytaire.

Il nous a donc paru nécessaire d'aborder dans un chapitre spécial l'étude de la cellule histiocyttaire normale et pathologique et de son identification. Ceci suppose une mise au point préalable redéfinissant le système réticulo-endothélial puis le concept de "système des phagocytes mononucléés".

I - LE SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL (SRE) :

A - HISTORIQUE :

1) Origine du concept de SRE :

ASCHOFF avec LANDAU en 1913 puis avec KIYONO en 1924 réunissent en un système unique l'ensemble des cellules mobiles ou fixes mais mobilisables présentant la propriété de phagocyter de volumineux fragments vers lesquels elles se dirigent en envoyant des voiles et des pseudopodes cytoplasmiques. Ces cellules présentent d'autre part la propriété d'absorber et de concentrer dans des vacuoles intracytoplasmiques des

colorants dits vitaux tels le rouge neutre ou le bleu trypan (79) (234). Ce système rassemble alors les cellules ganglionnaires de VIRCHOW (1869), les cellules sinusoïdales hépatiques de VON KUPFFER (1876), les clasmatoctes de RANVIER (1891), les macrophages de METCHNITKOFF (1892), les cellules migratrices histogènes de GOLDMANN (1912) et les monocytes étudiés par EHRLICH, PAPPENHEIM, SCHILLING (1912) et KIYONO (1914) (59) (79).

En 1927 VOLTERRA rejette le terme "endothélial" et propose pour le remplacer celui d'"histiocytaire" donnant naissance au système réticulo-histiocytaire qui eut un grand succès (79).

Ces deux systèmes synonymes demeureront cependant toujours un ensemble histologique imprécis et nous n'envisagerons pas plus longtemps l'historique du SRE, système aujourd'hui caduque, pour lequel on peut se référer à la thèse de R. TOURAINE (252).

2) Répartition du SRE :

Comme nous l'avons dit, les descriptions du SRE resteront toujours labiles et nous nous contenterons de schématiser celles-ci (59) (79) (181).

- . cellules "réticulo-endothéliales" des sinus lymphatiques et sanguins (foie, moelle osseuse, ganglions, rate, surrénales, hypophyse ...),

- . cellules de la trame de soutien de certains organes (rate, ganglions),

- . cellules "réticulaires" indifférenciées fixes, situées dans les organes hématopoïétiques mais aussi dans divers tissus et douées du potentiel hématopoïétique :

- histioblaste de Bessis, à l'origine de la lignée "réticulo-histiocytaire" à savoir les macrophages, les fibrocytes, les cellules adipeuses, les mélanocytes, les monocytes, les plasmocytes,
- hémohistioblaste de Ferrata, à l'origine de la lignée "hématopoïétique" à savoir les globules rouges, les lymphocytes, les granulocytes, les mégacaryocytes.

- . monocytes sanguins et macrophages conjonctifs, ces deux cellules étant donc supposées naître séparément d'une même cellule pluripotentielle, l'histioblaste.

Il s'agit bien sûr d'une description qui s'est modifiée dans le temps mais où l'on note déjà de nombreuses erreurs.

3) Au niveau du derme :

Les descriptions ne sont guère plus claires au niveau du derme, le "tissu réticulé dermique" se composant d'un réticulum fibrillaire (du latin rete = filet) et de cellules souches "réticulaires" groupées en amas entés sur les parois des capillaires sanguins, lymphatiques et les différentes annexes (75).

Puis, peu à peu, on ne considère le SRE dermique que sous l'angle plus restrictif d'une entité fonctionnelle responsable de la phagocytose (ou macrophagie). Le macrophage est alors couramment dénommé "cellule réticulo-histiocytaire" ou "histiocyte" (VOLTERRA), mais son origine locale réticulo-endothéliale reste admise.

C'est ainsi que le terme de cellule "réticulaire" caractérise selon les écoles l'histiocyte, la cellule souche dont il est supposé dériver ou encore une cellule mal définie sensée fabriquer la "réticuline". Mais sa description reste toujours très floue (104) et peu à peu les termes de cellule "réticulaire" et d'histiocyte tendent à se confondre.

B - LES RETICULOSES ET LE DEMEMBREMENT DU SRE :

Parallèlement, à partir de ces notions labiles, les cliniciens ne tarderont pas à établir des corrélations pathologiques créant alors une pathologie supposée spécifique du SRE, les "réticuloses".

Il en résultera, comme nous le reverrons, une extrême confusion et les progrès des techniques d'identification cellulaire viendront peu à peu démembrer ce groupe jusqu'à le faire disparaître presque complètement.

Il en sera simultanément de même pour le SRE dont l'autonomie discutée depuis longtemps s'estompera à peu près définitivement avec la description du système des phagocytes mononucléés.

II - LE SYSTEME DES PHAGOCYTES MONONUCLEES :

A - HISTORIQUE ET DEFINITION :

C'est à l'école de R. VAN FURTH que revient le mérite d'avoir réalisé la synthèse des travaux démontrant l'origine médullaire de tous les macrophages (par diverses expériences utilisant la thymidine tritiée),

l'absence d'hématopoïèse tissulaire extra-médullaire et la distinction totale existant entre les macrophages et les tissus endothéliaux ou les tissus de soutien.

C'est à la première conférence de Leiden en 1969 que fut proposée une nouvelle classification des cellules mononucléées à capacité macrophagique et que fut créé par cette école le concept de système des phagocytes mononucléés (134). Après certaines modifications cette proposition fut acceptée par un grand nombre de scientifiques de disciplines variées (261).

On désigne donc sous le nom de cellules phagocytaires mononucléées des cellules capables d'ingérer et, lorsque les conditions s'y prêtent, de digérer des particules inertes ou vivantes. Ce sont les monocytes et les macrophages.

Le système des phagocytes mononucléés s'oppose ainsi aux polynucléaires, également aptes à la phagocytose, par une lignée indépendante, l'absence de noyau plurilobé et surtout un rôle important et spécifique dans la réaction immunitaire.

B - DESCRIPTION :

1) La lignée histio-monocytaire :

Comme les autres cellules sanguines, les phagocytes mononucléés dérivent de la cellule souche pluripotentielle médullaire (259) (263). Celle-ci est en effet à l'origine de toutes les lignées cellulaires hématopoïétiques.

a) Les premiers stades :

Les premiers stades de la lignée histio-monocytaire demeurent encore mal connus et font l'objet d'hypothèses controversées (tableau I).

La cellule souche pluripotentielle, admise de tous, pourrait donner naissance à 2 types de cellules : la cellule souche des lignées lymphocytaires B et T d'une part, et d'autre part une cellule "myéloïde" à l'origine des 4 autres lignées. C'est par le biais de la cellule souche que pourraient s'expliquer les phases de leucémie myéloïde chronique des leucoses aiguës lymphoblastiques (LAL) et les transformations "lymphoïdes" des LMC (122) ou par le biais d'interactions malconnues entre la lignée lymphocytaire B thymoindépendante et la cellule "myéloïde".

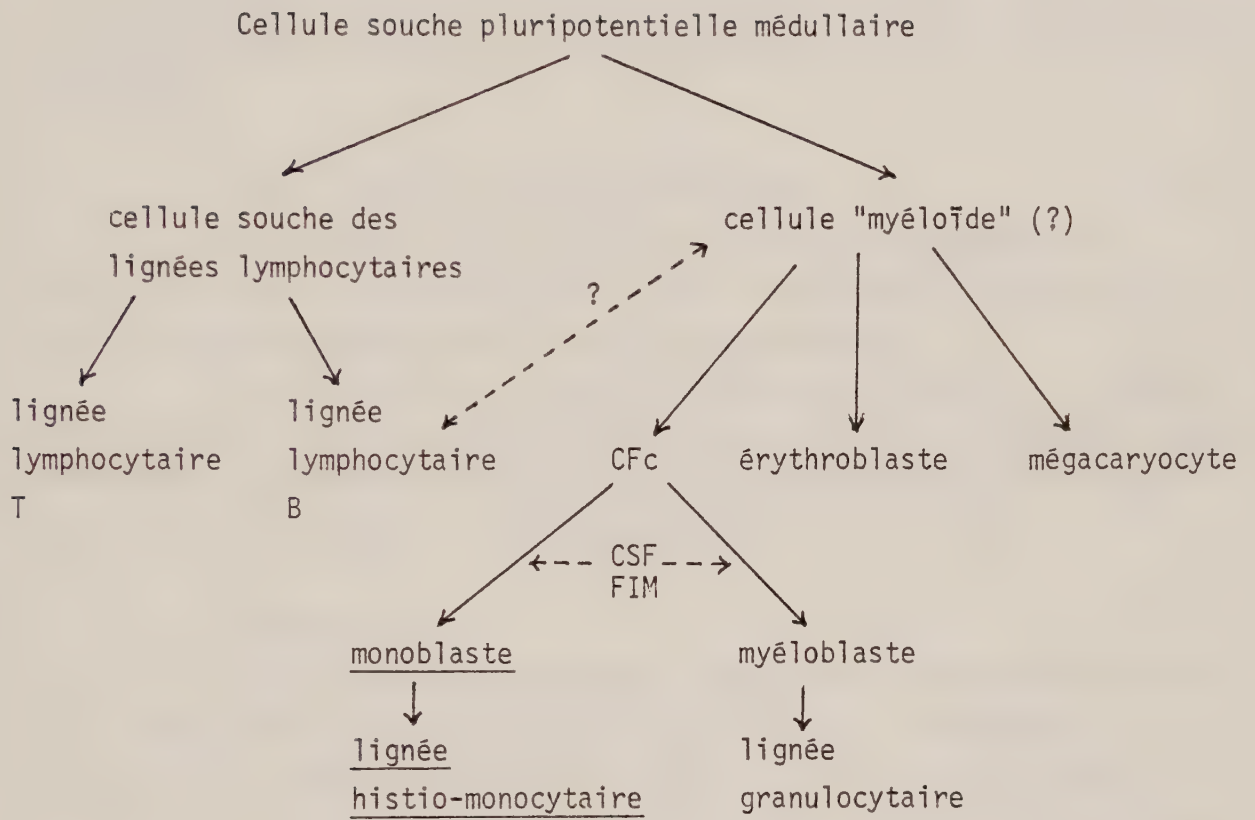


Tableau I : Les premiers stades hypothétiques de la lignée des phagocytes mononucléés.

Il existe aussi, en aval de cette dernière, une cellule commune à la lignée granulocytaire et la lignée histio-monocytaire (55), nommée CFC ou CFU (cellule formant des colonies). Cette cellule est donc commune à toutes les cellules capables de phagocytose, mononucléées ou polynucléées. Elle expliquerait en partie les leucoses myélomonocytaires, mais elle reste difficile à distinguer du monoblaste en particulier dans les proliférations malignes.

b) De la CFC au monocyte médullaire :

La cellule la plus immature de la lignée des phagocytes mononucléés est le monoblaste (tableau II). Celui-ci donne naissance en 12 heures et après division à un ou deux promonocytes.

Le promonocyte est la dernière cellule de la lignée à se diviser dans les conditions physiologiques aboutissant ainsi en 16 heures à deux monocytes médullaires, le délai total du stade monoblastique au stade monocytaire étant donc de 20 à 30 heures chez l'homme (263).

c) Régulation :

Cette production de monocytes peut être multipliée par deux du fait d'une accélération des cycles cellulaires lors de diverses stimulations (réponse inflammatoire). Ceci se vérifie *in vitro* après addition d'une substance sérique, le CSF (colony stimulating factor) dont la production est augmentée lors d'états inflammatoires ou infectieux. R. VAN FURTH a par ailleurs récemment fait état (260) de la mise en évidence d'un facteur sérique transmissible, le FIM (factor increasing monocytopoiesis) qui serait produit par les macrophages tissulaires en cas de situation nécessitant une augmentation de leur nombre. Ce FIM, détectable par un antisérum spécifique dans le cytoplasme des macrophages, servirait ainsi de messager pour induire une accélération des "turn over" médullaire à tous les niveaux de la lignée monocytaire. Il en résulterait ainsi un afflux accru de monocytes à l'endroit nécessaire. Enfin un second facteur humoral, le MPI (monocyte production inhibitor) est également décrit par le même auteur.

d) le monocyte circulant :

Les monocytes ainsi formés dans la moelle osseuse ne passent pas par une phase de maturation, contrairement aux granulocytes, mais quittent ce compartiment pour passer dans le sang circulant moins de 24 heures après leur naissance. Ils représentent à ce niveau 2 à 12 % des leucocytes.

On estime la production journalière de monocytes à 3 millions chez le rat et plusieurs dizaines de millions chez l'homme.

La durée du passage sanguin du monocyte, comprise entre 17 et 32 heures chez la souris, demeure plus mal connue et probablement très variable chez l'homme : 2 à 3 jours pour certains (2) (260), jusqu'à 6 jours pour d'autres (57).

2) Du monocyte au macrophage :

Puis les monocytes quittent la circulation par diapédèse à travers la paroi des capillaires pour gagner les divers tissus où ils se différencient sans division en divers macrophages (phagocytes mononucléés) fixes ou mobiles (tableau II).

Ce dernier stade est bien démontré expérimentalement en particulier au niveau de la peau lors d'états réactionnels (fenêtres cutanées, états inflammatoires type granulomes cutanés) mais de nombreux auteurs ont également mis en évidence l'origine circulatoire monocyttaire des macrophages des tissus normaux (259).

Nous envisagerons plus précisément ces derniers points lors de l'étude de la cellule histiocyttaire qui représente donc le macrophage du tissu conjonctif.

Notons cependant que VAN FURTH (260) estime que 15 % des monocytes se transforment en cellules de Küpffer, 15 % en macrophages pulmonaires et 7 % en macrophages péritonéaux.

Remarquons enfin l'originalité de cette lignée débutant dans la moelle osseuse, continuant à se différencier dans le sang circulant pour achever sa maturation dans les divers tissus de l'organisme. L'ensemble des macrophages ainsi formés, tout comme les cellules dont ils dérivent, constituent le système des phagocytes mononucléés (SPM).

C - CARACTERISTIQUES ESSENTIELLES DES CELLULES DU SPM :

Elles sont résumées dans le tableau n° III tiré de R. VAN FURTH (259) qui montre les propriétés morphologiques (en particulier ultrastructurales) et fonctionnelles de ces cellules. Il s'agit bien entendu de données un peu schématiques dont certaines restent discutées en particulier pour les premiers stades de la lignée monocyttaire.

D'autre part les descriptions de microscopie électronique peuvent se modifier considérablement, en ce qui concerne le macrophage, selon le degré d'activation de celui-ci.

Quoi qu'il en soit nous discuterons et détaillerons ces caractéristiques ultérieurement en ce qui concerne l'histiocyte. Nous verrons alors qu'elles ne suffisent pas toujours à distinguer formellement celui-ci de certaines autres cellules, notamment dans les conditions pathologiques.

Soulignons cependant déjà l'importante diminution de l'activité peroxydasique endogène au fil de la maturation cellulaire dont témoigne bien ce tableau. Inversement, notons la richesse croissante en lysosomes, en lysozyme tout au long de la lignée ainsi que la richesse en estérases non spécifiques et le potentiel phagocytaire important du macrophage mature.

D - LE MONOCYTE PEUT-IL DONNER NAISSANCE A D'AUTRES CELLULES QUE LES MACROPHAGES ?

1) Au niveau des tissus lymphoïdes :

a) tissu de soutien :

L'ensemble des cellules lymphoïdes effectrices reposent, en particulier au niveau des ganglions, sur un réseau de cellules émettant des prolongements qui s'anastomosent entre eux par des desmosomes (9). Cette trame de soutien formerait un canevas idéal pour la prolifération cellulaire (263).

Caractères	Monoblaste	Promonocyte	Monocyte	Macrophage
diamètre cellulaire	10-12 μm	14-20 μm	10-14 μm	10-25 μm
rapport N/C	> 1	» 1	$\approx$ 1	< 1
voiles hyaloplasmiques	±	++	+++	++++
microvillosités	+	+	++	+++
forme du noyau	rond ou indenté	encoché ou indenté	réniforme	réniforme ou ovale
nucléoles	+	+	+	+
polyribosomes	++++	+++	+	±
réticulum endoplasmique	±	+	+	++
Golgi	petit	volumineux	plus réduit	variable
mitochondries	++	++	++	++ à +++
lysosomes	±	+	++	++ à +++
estérases	91.2	91.2	95.0	99.3
péroxydase	78.0	93.6	59.0	0.4
lysozyme	43.0		95.0	100.0
récepteur IgG	96.0	93.0	99.0	100.0
récepteur C3	16.0	79.5	96.3	100.0
pinocytose	21.0	91.0	98.0	99.0
phagocytose	30.0	77.0	90.0	98.0

Tableau III : Caractéristiques essentielles du système des phagocytes mononucléés (259).

(la partie inférieure du tableau concerne des cellules murines cultivées 24 heures et des macrophages péritonéaux).

Ces cellules, nommées par certains auteurs cellules "réticulaires" (reticulum cells ou reticular cells) du fait de leur disposition en filet, dériveraient du tissu mésenchymateux et élaboreraient la "réticuline" le long de laquelle elles émettraient leurs prolongements. Elles pourraient ainsi n'être que des fibroblastes dont on sait qu'ils peuvent avoir l'aspect de grandes cellules possédant des prolongements cytoplasmiques (78),

b) cellules ramifiées (ou rameuses) :

D'autres cellules susceptibles d'émettre des prolongements existent dans les organes lymphoïdes : cellules dendritiques folliculaires et cellules interdigitantes des zones paracorticales thymodépendantes.

Ces cellules ramifiées pourraient dériver du monocyte et former un contingent mononucléé peu macrophagique spécialisé dans la capture des antigènes sur ses prolongements et l'induction de la réponse immunitaire. Leur nombre augmente d'ailleurs après stimulation antigénique et leurs caractéristiques enzymologiques sont celles des macrophages (235).

c) discussion :

Il semble cependant que la distinction entre cellules "réticulaires" de soutien et cellules ramifiées reste controversée (78) (79) de même que leur origine, leur description et leurs caractéristiques (44) (119) (231) (234) (235). Mais ces discussions paraissent en fait essentiellement terminologiques.

Et s'il n'est pas possible d'affirmer avec certitude que le monocyte donne naissance à d'autres cellules que les macrophages "classiques" des tissus lymphoïdes, la plupart des auteurs admettent cependant actuellement que cellules interdigitantes et dendritiques sont d'origine monocyttaire (32) (260).

d) les cellules "K" :

Notons enfin que pour certains le monocyte pourrait être le précurseur des cellules "K" (9).

2) Au niveau du derme :

Il est bien établi que certaines cellules pouvant ressembler morphologiquement aux macrophages (fibroblastes, cellules endothéliales ...) sont d'origine mésenchymateuse (23) (145).

Par contre l'analogie structurale entre les cellules interdigitantes des zones paracorticales ganglionnaires (peut-être d'origine monocyttaire) et les cellules de Langerhans dermoépidermiques a pu faire évoquer une possible origine monocyttaire, au moins embryonnaire, de ces dernières. Nous envisagerons ce problème ultérieurement (cf III A 1 c et VI F 3).

E - LES MACROPHAGES PEUVENT-ILS NAITRE D'AUTRES CELLULES QUE LE MONOCYTE ?

L'hypothèse d'un renouvellement in situ des macrophages a été soulevée sur des études au niveau du péritoine. Certains auteurs, se fondant sur des propriétés fonctionnelles ou sur des localisations d'enzymes péroxydasiques différentes, admettent la possibilité d'une population de phagocytes mononucléés autonomes sans rapport avec les monocytes et d'origine imprécise (196) (266) (267).

D'autres mettent en évidence des résultats discordants selon le tissu étudié (197) et selon les techniques (90) ou surtout nient cette possibilité sur des arguments différents (259). Comme nous le reverrons il paraît en effet certain que la transformation du monocyte en macrophage se fait en plusieurs étapes : monocyte → macrophage exudé → macrophage exudé-résident → macrophage résident (260) (262).

Enfin il n'existe que peu d'auteurs pour penser qu'il existe une transformation du fibroblaste en macrophage ou réciproquement, ou une origine commune possible à ces deux cellules (cf chapitre 3). Par contre le fibroblaste peut dans certaines circonstances avoir une morphologie très proche du macrophage en microscopie optique et même un faible potentiel phagocytaire (79).

Il est donc généralement admis que l'ensemble des phagocytes mononucléés dérivent bien du monocyte que ce soit pendant la vie foetale après la 14ème semaine (23) ou après la naissance.

F - EXISTE-T-IL ENCORE DES CELLULES "RETICULAIRES" ?

1) Au niveau du système hématopoïétique :

Nous avons vu en particulier au niveau des organes lymphoïdes que le problème peut se poser tout en étant surtout terminologique,

la cellule "réticulaire" (si on la distingue des cellules ramifiées) n'étant alors très probablement qu'un fibroblaste formant la trame tissulaire.

2) Au niveau de la peau :

Bien qu'encore retrouvé dans des ouvrages récents, le concept de MAXIMOW (1924) postulant la présence d'une cellule souche "réticulaire" à l'origine des fibroblastes et des macrophages (potentiel hématopoïétique de la peau) est infirmé par l'origine mésenchymateuse embryonnaire des premiers (23) (145) et médullaire des seconds. Il n'existe donc plus de cellule "réticulaire" ayant les propriétés à la fois des phagocytes mononucléés, des cellules de soutien et des cellules souches (78). Les cellules décrites sous ce nom dans les traités classiques d'histologie ou d'hématologie semblent bien en fait correspondre pour la plupart soit à des histiocytes et macrophages, soit à des fibroblastes actifs, soit à des lymphocytes transformés (78) (143).

Cependant certains rares auteurs utilisent encore ce terme de cellule "réticulaire" pour désigner les macrophages fixes du derme (2) bien que ceux-ci soient identiques cytologiquement aux histiocytes et puissent devenir libres dans certaines conditions (agression tissulaire). Cette distinction nous paraît donc très discutable.

Enfin comme nous le verrons (chapitre 3) plusieurs classifications hématologiques utilisent encore le terme "reticulum" cell dans le domaine des lymphomes malins.

Ainsi l'ancienne cellule "réticulaire" dermique, diversement définie selon les auteurs, voit-elle son existence définitivement réduite au mythe par le démembrement de l'ancien SRE et la meilleure identification des cellules cutanées. De même la foule de fausses conceptions et de classifications erronées ayant résulté de ce concept ne paraissent dès lors plus de mise aujourd'hui comme nous le reverrons (cf chapitre 4).

3) La réticuline :

Profitions de ce chapitre pour rapidement préciser le problème de la réticuline. Ce terme si souvent retrouvé en histopathologie cutanée est sans rapport avec la notion de cellule "réticulaire". Il ne s'agit encore une fois que d'un aspect visuel (réticulé ou en filet) d'un constituant normal du derme.

La réticuline n'est en effet qu'un ensemble de fibres de collagène jeune (55) qui diffèrent très peu structuralement et biochimiquement des fibres matures si ce n'est par une argyrophilie d'ailleurs utilisée pour les mettre en évidence (106) (145). Comme le collagène son origine est fibroblastique et elle est d'ailleurs classée comme "collagène type III" (2).

Il est possible qu'elle soit modifiée en quantité ou en structure lors de certains états pathologiques mais il paraît difficile de lui attribuer une valeur particulière en pathologie cutanée. Il est d'ailleurs vraisemblable que certaines cellules dites "réticulaires" correspondaient à des éléments fibroblastiques produisant des fibrilles de soutien argentaffines et pouvant apparaître sous l'aspect de cellules de grande taille allongées ou possédant des prolongements cytoplasmiques (78). Rappelons à ce propos que le fibroblaste produit tous les composants fibrillaires ainsi que la substance fondamentale du derme (2).

III - L'HISTIOCYTE CUTANE OU MACROPHAGE CONJONCTIF DERMIQUE : DEFINITION, ORIGINE, DEVENIR.

A - DEFINITION - TERMINOLOGIE :

1) Définition :

L'histiocyte représente donc la cellule macrophagique mononucléée du tissu conjonctif quel que soit le siège de celui-ci. Et l'histiocyte cutané est donc le macrophage conjonctif dermique. Du fait de son origine médullaire il est en rapport avec l'hématologie et ses classifications pathologiques, du fait de sa localisation cutanée il appartient aussi au domaine de la dermatologie d'où la dualité fréquente des travaux et des conceptions.

Parmi les macrophages, l'histiocyte est très probablement le plus abondant étant donné la quantité de conjonctif de l'organisme, et parmi les histiocytes celui du derme est certainement le plus abondant pour la même raison.

2) Problèmes terminologiques :

Il existe cependant des discordances terminologiques selon les auteurs pour trois raisons essentielles : sémantique, fonctionnelle et embryologique.

a) Un premier groupe d'auteurs réfute le terme d'"histiocyte" du fait de son peu de spécificité sémantique, histiocyte dérivant des mots grecs "histos" = tissu et "kutos" = cellule. Si l'on ne peut nier ce fait, on ne peut malheureusement récuser la quasi totalité des classifications hématologiques (lymphomes malins non hodgkiniens) et dermatologiques qui utilisent à tort ou à raison les termes "histiocyte" ou "histiocyttaire". Si bien qu'il nous paraît préférable de conserver à égalité avec celui de "macrophage conjonctif" un vocable connu de tous et consacré par l'usage plutôt que de le contester et remettre ainsi en question des classifications déjà fluctuantes et mises à mal par les progrès de l'immunocytologie et de l'histoenzymologie.

b) Un second groupe ne fait de l'histiocyte qu'une cellule inactive et potentielle qui dans certaines circonstances devient activement mobile et engagée dans la phagocytose sous la dénomination de macrophage conjonctif (22). Ce distinguo terminologique d'ordre fonctionnel nous paraît lui aussi très artificiel, l'histiocyte étant potentiellement apte à macrophager. A l'opposé certains auteurs (54) utilisent indifféremment les termes de macrophages ou d'histiocyte quelle que soit la localisation tissulaire, ces deux termes étant considérés comme synonymes.

c) Enfin un troisième groupe, comme nous le reverrons au sujet de la cellule de Langerhans, décrit dans le derme normal une cellule relativement indifférenciée datant de la période embryonnaire. Cette cellule observée dès la 14^{ème} semaine de vie foetale, probablement d'origine monocyttaire, est dénommée par BREATHNACH (23) "histiocyte" ou "macrophage spécial". Elle pourrait dans certaines conditions s'activer et se transformer dans le derme mature en cellule de Langerhans, plaidant par la même occasion pour une origine monocyttaire de cette dernière. Ces derniers auteurs opposent ainsi "leur histiocyte" au macrophage tissulaire "classique" et post-natal tout en remarquant qu'au repos les 2 cellules se ressemblent parfaitement.

Même si ces faits peuvent être démontrés, on peut discuter le choix terminologiques des auteurs qui, à notre avis, ne peut que compliquer encore les choses.

3) En conclusion :

Pour des modalités pratiques nous nous rangeons personnellement derrière la conception de VAN FURTH, admise par la plupart des auteurs, pour conserver le terme consacré par l'usage d'"histiocyte" qui définit le macrophage du tissu conjonctif, qu'il soit au repos ou activé (phagocytose) et qu'il soit fixe ou mobile.

Nous centrerons par ailleurs notre description sur l'histiocyte cutané.

B - ORIGINE ET DIFFERENCIATION :

1) La lignée histio-monocytaire :

Comme nous l'avons vu, l'histiocyte dermique dérive de la lignée monocytaire ou histio-monocytaire, elle-même issue de la cellule souche pluripotentielle médullaire. Il constitue le stade périphérique mature ultime et fonctionnel de cet ensemble qui forme avec les autres types de macrophages le système des phagocytes mononucléés dont l'autonomie est bien démontrée (cf tableau II).

2) Le passage du monocyte circulant dans le derme :

Le monocyte circulant quitte le secteur sanguin par diapédèse à travers la paroi des veinules post capillaires dermiques. Pour ce faire il adhère à l'endothélium (margination), insert des pseudopodes entre les cellules endothéliales et pénètre à travers la basale dans le conjonctif périvasculaire (57). Il se différencie alors sans division en histiocyte.

Le signal autorisant la sortie du monocyte hors du compartiment sanguin est sans doute régi par le système HLA. On sait, en effet, que chez la souris il n'y a passage du lymphocyte dans le ganglion que s'il existe une communauté H-2K ou H-2D entre lymphocytes et cellules endothéliales. Il pourrait exister un système comparable chez l'homme pour le monocyte et sa "reconnaissance" au niveau des capillaires dermiques : les déterminants de membrane (produits géniques de la classe HLA-A, B et C) exprimés sur toutes les cellules sauf les globules rouges, et un déterminant particulier du monocyte (65).

Il en est de même au niveau des autres tissus conjonctifs et au niveau des organes où le monocyte se différencie en d'autres types de macrophages : cellules de KUPFFER, cellules en batonnet microgliales, cellules alvéolaires macrophagiques pulmonaires, etc... (cf tableau II).

Cette diapédèse du monocyte, peu importante dans les conditions normales (262), et sa transformation en histiocyte dermique peuvent être stimulées par des micro-organismes, des tissus ou des cellules endommagés, des produits métaboliques ou des corps étrangers, comme tel est le cas dans les processus inflammatoires (145) par le biais de facteurs chimiotactiques ou de lymphokines. Mais il existe également à l'état normal des histiocytes dermiques au repos, prêts à la phagocytose.

Un passage inverse (recirculation) du macrophage dans le sang est possible mais ne concernerait qu'un pourcentage extrêmement faible de ceux-ci (260).

3) La transformation du monocyte en histiocyte :

Comme nous l'avons déjà souligné la notion essentielle est que l'histiocyte ne correspond qu'à une différenciation (ou activation) tissulaire morphologique et fonctionnelle plus ou moins poussée du monocyte sanguin qui achève ainsi sa maturation en prenant le nom d'histiocyte. Ce dernier au repos reste ainsi peu différent du monocyte qui est d'ailleurs lui aussi une cellule macrophagique.

Et ce n'est que lorsqu'il se trouve engagé dans le processus de la phagocytose que sa différenciation se trouve pleinement réalisée sous l'influence probable de facteurs locaux encore mal connus dont les lymphokines (en particulier le MAF ou macrophage activating factor) dont nous reparlerons. On aboutit ainsi à l'histiocyte actif ou activé, cellule aux facultés maximales.

Il s'agit donc d'une conception très dynamique d'une cellule plus ou moins mature, plus ou moins activée, corroborant les dénominations faites au niveau du macrophage péritonéal : exsudé, exsudé-résident, résident.

On assiste avec la différenciation ou l'activation de l'histiocyte à une augmentation du diamètre cellulaire, une diminution du rapport nucléocytoplasmique, une exacerbation de l'émission des voiles hyaloplasmiques et des microvillosités, un accroissement des polyribosomes et des mitochondries, un développement marqué du réticulum endoplasmique témoignant d'une synthèse accrue en enzymes lysosomiales, et une disparition de l'activité peroxydase endogène. Surtout on observe alors une phagocytose plus active, une très forte augmentation des hydrolases cytoplasmiques (phosphatase acide et estérases en particulier) et, en microscopie électronique, un nombre beaucoup plus important de granules macrophagiques ou corps denses (57). Ceux-ci

correspondent en effet aux lysosomes dont l'histiocyte est très riche. C'est à leur niveau que se localisent les hydrolases synthétisées au niveau des ribosomes du réticulum endoplasmique et enfermées dans une membrane d'origine probablement golgienne (57).

Il existe ainsi une réponse adaptative au stimulus reçu par l'histiocyte au repos lui permettant une action modulée selon les besoins (114).

Des études réalisées lors de la formation expérimentale de granulomes sous-cutanés confirment les changements morphologiques faisant suite à l'arrivée du monocyte sanguin (196). En microscopie électronique on assiste à une disparition progressive des granules primaires ou secondaires retrouvés dans l'aire de Golgi des monocytes. Parallèlement les macrophages matures contiennent, outre de nombreux microtubules, des granules macrophagiques caractéristiques, ronds, d'un diamètre de 280 nm, limités par une membrane et contenant une matrice granulaire ou vésiculaire. Ceux-ci correspondent aux lysosomes. D'autres formations (micropéroxisomes) sont également décrits.

4) Différences entre histiocytes et autres macrophages :

Il est probable qu'il n'existe que peu de différences fonctionnelles ou structurales entre les divers types de phagocytes mononucléés puisque dérivant tous du monocyte sanguin. Les diverses dénominations sont essentiellement liées à leur localisation (cellules à poussières alvéolaires, cellules microgliales) ou à leur mise en évidence première (cellules de KUPFFER). Nous verrons cependant avec l'étude des fonctions de l'histiocyte que certains macrophages possèdent des propriétés qui peuvent paraître spécifiques.

C - DESTINEE ET "ECOLOGIE" :

1) Importance quantitative des histiocytes dermiques :

Elle n'est pas connue avec précision. Il n'est en effet pas fréquent de découvrir des histiocytes sur les coupes de peau normale, même en étude ultrastructurale, et ceci d'autant plus qu'il n'existe pas de marqueurs de membrane spécifiques permettant de les repérer aisément. Comme nous l'avons souligné il est donc permis de supposer que, lorsqu'aucune circonstance n'exige leur présence, les cellules histiocytaires sont

en nombre réduit dans le derme (2) (262). Ceci n'est d'ailleurs pas en contradiction avec la production importante de monocytes si l'on considère la très grande quantité de conjonctif de l'organisme.

Ce n'est que lorsqu'un stimulus spécifique attire localement les monocytes circulants (chimiotactisme) que le nombre d'histiocytes devient important (réactions inflammatoires de tous types, cicatrisation) ou lorsqu'un processus malin en induit la prolifération anarchique "in situ".

2) Localisation des histiocytes dans le derme :

Elle est également difficile à préciser dans la peau normale. Il paraît probable que la topographie des histiocytes soit à prédominance périvasculaire du fait de leur origine. Mais leur capacité de migration permet aussi de supposer une certaine répartition dans le conjonctif dermique.

Cette localisation se précise au cours des états physiologiques ou pathologiques évoqués ci-dessus, mais ne traduit probablement pas la répartition histiocytaire "de base".

3) Existe-t-il une multiplication in situ des histiocytes ?

Il est bien établi que dans les conditions normales l'histiocyte, tout comme le monocyte, ne se divise pas (2) (262). De même en cas d'inflammation c'est l'afflux rapide de monocytes sanguins qui est responsable de l'augmentation du nombre des macrophages conjonctifs.

Il est cependant admis que dans certaines conditions pathologiques, en particulier lors des réactions granulomateuses, il puisse se produire une replication histiocytaire (2). Mais celle-ci n'est peut-être que la traduction d'un recrutement circulatoire de précurseurs immatures du monocyte (262), promonocytes en particulier. Certains auteurs (114) font pourtant état d'une multiplication des macrophages péritonéaux in vitro après adjonction d'une substance sécrétée par le lymphocyte T, proche du MIF et dénommée macrophage mitogenic factor (MMF).

Enfin l'histiocyte semble pouvoir se multiplier expérimentalement après injection sous cutanée d'adjuvant complet de Freund (90).

4) Durée de vie et disparition de l'histiocyte dermique :

Contrairement aux polynucléaires qui sont rapidement lysés après diapédèse, les histiocytes semblent pouvoir persister longtemps (plusieurs

semaines) dans les tissus (2). Mais cette durée de vie pourrait varier selon l'activité macrophagique de la cellule et être très longue après phagocytose de corps étrangers difficilement résorbables (encre de chine des tatouages par exemple).

Chez la souris cette durée de vie est de 20 à 40 jours pour les macrophages péritonéaux. Chez le lapin on a pu suivre une cellule histiocyttaire pendant 140 jours au niveau de l'oreille (90). Chez l'homme elle serait normalement de 3 à 4 semaines (260).

Les modes de disparition et d'élimination de l'histiocyte restent de même mal connus. On peut supposer qu'il se produit une autophagocytose partielle ou une fragmentation cellulaire, suivie dans les deux cas d'une phagocytose des débris cellulaires par des macrophages conjonctifs plus jeunes comme tel est le cas pour les autres cellules sénescents ou lysées. Cette mort de l'histiocyte pourrait se situer au niveau du ganglion local (260).

IV - ROLES ET FONCTIONS DE L'HISTIOCYTE DERMIQUE (ET DU MACROPHAGE EN GENERAL).

A - GENERALITES :

L'histiocyte dermique, tout comme les autres macrophages conjonctifs et les autres phagocytes mononucléés, constitue une unité fonctionnelle fondée sur une capacité essentielle, la phagocytose (ou macrophagie). Celle-ci s'intègre cependant dans l'ensemble plus vaste des réactions de défense et du système immunitaire de l'organisme. En effet le rôle de l'histiocyte est modulé par de nombreuses interactions avec d'autres systèmes, et tout particulièrement le système lymphoplasmocytaire dans le cadre des phénomènes physiologiques inflammatoires et immunitaires. De plus certains types de macrophages semblent posséder d'autres rôles plus ou moins bien connus (cellules microgliales, ostéoclastes ...) que nous envisagerons dans un second temps.

Les propriétés des macrophages sont donc multiples et intriquées, et peuvent être étudiées in vivo et in vitro. La plupart de ces études ont été réalisées chez l'animal (90). Les cellules phagocytaires existent en effet dans tout le règne animal, y compris chez les métazoaires les plus

primitifs (spongiaires, coelentères). Ce sont les seules défenses non spécifiques des invertébrés et un animal sans macrophages n'est pas viable.

Il existe enfin des drogues qui tuent les macrophages : sulfate de dextrane, carrageenan, oxyde de titane.

Nous décrirons successivement la phagocytose, le rôle dans la réponse immune et les autres propriétés ou fonctions de l'histiocyte, ceci d'autant plus précisément que diverses méthodes d'identification découlent des propriétés histiocytaïres.

B - PHAGOCYTOSE :

1) Définition et importance :

a) Définition :

La phagocytose se définit comme la capture et l'ingestion de particules de taille supérieure à un micron par l'histiocyte mature ou activé. On y associe la pinocytose correspondant à l'ingestion de liquide, de fluide ou de particules inférieures à un micron en suspension ou en solution. Ces deux processus, phagocytose et pinocytose, traduisent la capacité d'endocytose de l'histiocyte. Ils représentent la fonction essentielle et vitale de l'histiocyte recruté et activé par divers facteurs locaux (dont les lymphokines) et du macrophage en général, véritable "fossoyeur de l'organisme".

La phagocytose, connue depuis longtemps, a fait l'objet de nombreux travaux (110) (150) (177).

b) Les deux types de phagocytose :

La phagocytose n'est pas spécifique du système des phagocytes mononucléés puisque partagée avec les polynucléaires qui, arrivant avant les macrophages sur les lieux de l'inflammation, constituent la première ligne de défense contre les pyogènes. Les polynucléaires partagent dans ce domaine de nombreuses propriétés avec les macrophages (89). Mais différence importante, l'histiocyte est susceptible d'orienter en retour

la réponse immune. On distingue schématiquement :

- . une phagocytose non spécifique ou non immune (ne mettant pas ou peu en jeu le reste du système immunitaire), essentiellement destinée au nettoyage de l'organisme. Les macrophages éliminent de cette façon :
 - les déchets et les résidus métaboliques : cellules mortes (érythrophagocytose par exemple), protéines dénaturées, lipides (réalisant l'histiocyte spumeux), mélanine (mélanophages), hémossidérine ...
 - les substances étrangères introduites dans l'organisme : poussières atmosphériques (cellules à poussière alvéolaires), corps étrangers dermiques (histiocytes cutanés)...

Signalons à ce propos le rôle primordial que joue l'histiocyte dans les processus de cicatrisation en éliminant les cellules nécrosées et les corps étrangers du foyer inflammatoire (90).

. une phagocytose spécifique ou immune, l'histiocyte étant la cellule effectrice agissant sous le contrôle du lymphocyte (réactions infectieuses en particulier et clearance des immuns complexes) et intervenant dans la défense proprement dite de l'individu.

c) Le but de la phagocytose :

Il s'agit de l'élimination des divers produits vus ci-dessus. La phagocytose aboutit le plus souvent à une destruction des particules organiques par digestion de celles-ci grâce aux enzymes des lysosomes, organites cytoplasmiques les plus caractéristiques de l'histiocyte et des phagocytes mononucléés et qui augmentent de nombre avec l'activation.

2) Phase d'adhésion et opsonisation :

C'est la première des trois étapes de la phagocytose (90). Elle met en évidence les propriétés membranaires de l'histiocyte utilisées pour son identification mais souvent communes avec le polynucléaire (89).

a) Description :

L'histiocyte mature, activé et guidé par divers facteurs chimiotactiques, vient au contact du produit à phagocyter grâce à l'émission d'expansions typiques nommées voiles et pseudopodes hyaloplasmiques, observables en microscopie électronique à balayage. Ces expansions sont

chargées d'encercler et de capturer la proie qui adhère ainsi à la membrane cytoplasmique. Cette reconnaissance des particules est favorisée par le mécanisme d'opsonisation et suppose que l'histiocyte adhère à un support.

b) Eléments non spécifiques :

Cette phase peut être non spécifique pour les corps inertes tels que le latex. Interviennent alors les charges électriques de surface, la température (optimale à 37° C), la force ionique du milieu, les cations divalents (Ca ++, Mg ++), l'ATP.

c) Eléments spécifiques :

L'adhésion peut être plus spécifique et facilitée du fait des propriétés de la membrane cytoplasmique. En effet, il existe à la surface des macrophages (mais aussi des monocytes) des récepteurs membranaires pour le fragment Fc des immunoglobulines IgG1 et IgG3 (14). Cette propriété peut facilement être démontrée par l'incubation de monocytes en présence de globules rouges de moutons recouverts d'IgG. On obtient alors une rosette d'hématies autour du monocyte, dite rosette EA (erythrocyte antibody). Cette propriété explique la fixation des complexes immuns à la surface des macrophages (157). Le nombre de ces récepteurs est de 200 000 à 1 200 000 par cellule. C'est ainsi qu'une molécule ou particule recouverte d'IgG1 ou IgG3 sera phagocytée plus facilement (278). C'est là l'une des origines du phénomène d'opsonisation (dû aux anticorps opsonisants ou opsonines). Ce sont en général les immunoglobulines G qui favorisent la destruction de l'antigène dont elles sont spécifiques en se combinant avec lui puis par fixation de leur fragment Fc sur le macrophage.

Il faut distinguer ces opsonines des anticorps cytophiles qui se fixent spontanément sur le macrophage par leur fragment Fc avant d'avoir rencontré l'antigène qu'ils attirent secondairement. Ces anticorps apparaissent dans la phase tardive de la réponse immunitaire.

Il existe aussi à la surface des phagocytes un récepteur pour les fractions C3b surtout et C3d du complément (140). Les globules rouges de moutons entourés d'IgM adhèrent ainsi aux monocytes et aux macrophages. On utilise cette formation de rosettes EAC (erythrocyte antibody complement) pour certains tests in vitro (77).

Enfin il faut remarquer que ces deux types de récepteurs membranaires sont communs avec la population lymphocytaire B, thymo-indépendante et le polynucléaire.

3) Phase d'ingestion ou d'endocytose :

Elle s'effectue par invagination de la membrane plasmique en regard de la zone d'adhésion des corps à phagocyter. L'accolement puis la fusion des lèvres de l'invagination aboutit à la formation d'une vacuole intracytoplasmique de phagocytose ou phagosome. Ce phénomène implique la mise en jeu des structures fibrillaires cytoplasmiques (89) (260).

Cette étape est active et exige de l'énergie. Ainsi l'ingestion d'une particule de latex consomme-t-elle 10^9 molécules d'ATP.

4) Devenir de la particule ingérée :

Il existe trois possibilités (90) :

a) Digestion :

C'est le cas le plus habituel. Cette première possibilité concerne essentiellement les substances biodégradables organiques, bactéries en particulier. Les lysosomes et les phagosomes arrivent en contact du fait des mouvements cytoplasmiques. Ceux-ci s'accolent alors à la vacuole et fusionnent avec elle pour libérer les nombreuses enzymes qu'ils contiennent (release).

On obtient ainsi un phagolysosome ou lysosome secondaire par opposition au lysosome inactif dit primaire. On peut alors observer des stades plus ou moins avancés de dégradation à l'intérieur des différents phagolysosomes d'un même macrophage.

La mort puis la digestion d'une bactérie est donc liée à de nombreux facteurs, chimiques (acidité), enzymatiques (enzymes lysosomiales) mais aussi à la stimulation des diverses activités métaboliques de la cellule à visée bactéricide telle la synthèse de lysozyme (89).

Au terme de cette dégradation lysosomiale on admet que les éléments résiduels sont éliminés dans le milieu extracellulaire par exocytose, phénomène inverse de l'endocytose.

Notons ici la nécessité d'une dégradation (ou digestion) intravacuolaire ainsi que la résistance des membranes lysosomiales aux hydrolases acides qu'elles entourent.

b) Persistance :

La persistance intramacrophagique du matériel ingéré peut s'observer soit en cas de déficience pathologique des lysosomes soit en cas de dégradation impossible de la matière endocytée telles que les substances inertes (carbone, silice très toxique pour le macrophage, amiante) ou certains micro-organismes vivants (virus, bactéries, mycobactéries). On aboutit ainsi à un état d'équilibre.

Ce fait a une grande importance dans le cas d'infections latentes et en thérapeutique puisque les micro-organismes ainsi "séquestrés" deviennent inaccessibles aux antibiotiques. Il apparaît alors des formations syncytiales (cf ultra).

c) Multiplication :

Cette possibilité résulte de l'infection du macrophage par des micro-organismes virulents : mycobactéries, toxoplasmes, salmonellas, brucellas, listerias, virus... Ceux-ci provoqueraient une inhibition de la décharge du contenu lysosomal dans la vacuole de phagocytose (90). On aboutit ainsi à la mort de la cellule infectée.

C - HISTIOCYTE ET REPONSE IMMUNE :

Comme nous l'avons dit, la phagocytose ne constitue pas la seule fonction de l'histiocyte et du macrophage en général. Au contraire elle doit être intégrée au sein des fonctions du système immunitaire où les phagocytes mononucléés interviennent activement. Certains aspects de cette participation sont bien établis, d'autres font l'objet d'hypothèses controversées.

Le macrophage partage avec le lymphocyte la mobilité, l'origine médullaire, la durée de vie longue (pour les lymphocytes à vie longue) et une répartition ubiquitaire. Leurs inter-relations n'en sont que facilitées. Il n'existe par contre pas d'inter-relations entre histiocyte et mastocyte (260).

1) Captation de l'antigène et transfert de l'information :

Contrairement aux polynucléaires qui détruisent entièrement le matériel qu'ils phagocytent, les macrophages peuvent "traiter" les substances antigéniques et présenter une information ou un "immunogène" aux lymphocytes T et B qui pourront ainsi soit reconnaître l'antigène soit acquérir l'information.

Pour ACKERMANN (2) l'histiocyte dermique catabolise et élimine 90 % des molécules antigéniques potentiellement immunogènes qu'il phagocyte. Le reste soit est concentré à l'intérieur de la cellule (7 %) en vue d'une éventuelle présentation aux lymphocytes (et peut servir aussi de réservoir antigénique nécessaire au maintien de l'immunotolérance) soit persiste inaltéré sur la membrane plasmique (3 %).

Les travaux de FISHMAN sur les macrophages péritonéaux cultivés en présence de phages T2 sont à l'origine de la théorie du "super-antigène" qui serait transmis aux lymphocytes (94), ce "super-antigène" étant composé d'un antigène modifié lié à un ARN.

Divers arguments, en particulier ultrastructuraux (227) sont en faveur d'un contact membranaire étroit entre lymphocytes et macrophages. Les contacts lymphocytes-macrophages sont particulièrement nets au niveau des rosettes macrophagiques où l'on peut compter jusqu'à huit lymphocytes en contact avec le macrophage, avec en microscopie électronique des zones de contact étroit entre les deux types de cellules (9). Mais dans la plupart des cas il semble que n'intervienne surtout qu'une présentation membranaire. Ainsi, la théorie de MITCHISON-FELDMANN, supposant l'intervention d'une IgM monomérique (IgT) d'origine lymphocytaire T dans la présentation membranaire de l'antigène va-t-elle dans ce sens.

En fait des travaux récents montrent qu'une large proportion du matériel capté ayant une fonction immunogène est localisée à la surface de la cellule (on invoque parfois, comme WATSON, l'intervention d'un facteur soluble).

2) Interactions avec les lymphocytes B :

Les macrophages, et donc l'histiocyte, transmettent l'antigène aux lymphocytes B qui élaborent ainsi des anticorps (plasmocytes). Cette collaboration nécessite parfois l'intervention des lymphocytes T (9).

Les lymphocytes B sécrètent des anticorps cytophiles (qui se fixent spontanément sur le macrophage par leur fragment Fc) et des anticorps opsonisants qui font de même après s'être combinés avec leur antigène spécifique, favorisant de ce fait la phase d'adhérence (opsonisation).

3) Interactions avec les lymphocytes T :

Les macrophages présentent aussi l'antigène aux lymphocytes T. Ces derniers lorsqu'ils sont activés sécrètent des substances dites "lymphokines" qui modifient en retour le comportement des macrophages. C'est le cas par exemple de l'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire (type IV).

Ces lymphokines, médiateurs solubles, sont nombreuses et comprennent entre autres des facteurs inhibant la migration des macrophages (MIF), activant les macrophages (MAF), chimiotactiques pour les mononucléaires ou armant les macrophages (SMAF) et peut-être un facteur mitogène (MMF) (114). Elles contribuent ainsi à activer ou à armer le macrophage immature et diffèrent des facteurs chimiotactiques du polynucléaire (89).

Le macrophage activé n'est pas spécifiquement cytotoxique. Il s'étale et adhère. Comme nous l'avons dit on note une augmentation du nombre des lysosomes et de la consommation d'oxygène. Il peut dégrader mais reste incapable de se multiplier. L'action cytotoxique des macrophages est essentiellement de ce type (non spécifique).

Le macrophage armé est spécifiquement cytotoxique et intervient ainsi dans l'immunité antitumorale permettant une destruction de cellules non ingérées.

Enfin, rappelons que les lymphocytes T élaboreraient un facteur cytophile (IgT) pour le macrophage (théorie de MITCHISON-FELDMANN).

4) Rôle du système HLA :

Les gènes HLA-D (11 allèles) et Dr (7 allèles), contrairement aux gènes HLA-A, B et C, n'expriment leurs produits géniques que sur la membrane de certaines cellules de l'organisme : les macrophages, les lymphocytes B, les cellules épithéliales cutanées et peut-être les spermatozoïdes. Ces produits géniques bien définis (molécule formée de 2 chaînes de 28 000 et 33 000 daltons sans β_2 microglobuline) n'expliquent pas

quelles fonctions ces cellules ont en commun. Mais le locus de ces gènes (bras courts du chromosome 6 chez l'homme, région i chez la souris) est un régulateur essentiel de la réponse immune contrôlant les interactions des différentes populations lymphocytaires entre elles et avec les macrophages. Ce locus contrôlerait même à un certain point les relations entre les cellules et l'antigène. Ce rôle se joue en particulier dans la présentation de l'antigène par les macrophages, permettant une modulation de la réponse immune (65) (129).

5) Synthèses de substances agissant dans la réponse immune par les phagocytes mononucléés :

L'histiocyte tout comme les autres macrophages intervient enfin dans la réponse immune par la synthèse de diverses substances :

a) Interféron :

Celui-ci est synthétisé à des taux élevés en présence de virus, d'endotoxines bactériennes (57) (260). Son rôle antiviral bien connu se double d'un rôle dans la destruction des cellules malignes justifiant le grand intérêt actuellement porté à cette substance.

b) Lysozyme :

Enzyme protéolytique encore appelée muramidase découverte par FLEMMING en 1922 le lysozyme attaque la paroi de certains germes Gram positifs. Il est synthétisé par les monocytes et les divers macrophages (90) (185) (260) alors que les granulocytes matures en contiennent sans le synthétiser et que les lymphocytes ni n'en contiennent ni n'en synthétisent (156). On peut mettre en évidence le lysozyme dans la lignée histiomonocytaire (tableau III) en utilisant un antisérum spécifique (29) (32) (164).

c) Fractions du complément :

Certaines fractions du complément sont synthétisées par les phagocytes mononucléés, en particulier hépatiques (90) (260).

d) "monokines" :

De façon comparable aux lymphokines il est établi que les macrophages peuvent élaborer de nombreuses substances solubles encore incomplètement connues et intervenant dans la réponse immune. Celles-ci sont parfois dénommées par analogie "monokines". Citons ainsi le LAF ou facteur activant les lymphocytes, le GRF ou "genetically related factor" et diverses prostaglandines (9) (262).

6) Conclusion :

Ainsi le macrophage, et par conséquent l'histiocyte cutané, représente-t-il le premier maillon de la réponse immunitaire. En captant l'antigène, en transmettant une information aux cellules lymphoïdes effectrices, il permet l'induction de la réponse immunitaire. Cette coopération aboutit réciproquement à la sécrétion par les lymphocytes "informés" de diverses substances agissant sur le macrophage et orientant ainsi son action. Enfin, le macrophage semble pouvoir moduler lui-même la réponse immunitaire par la synthèse de diverses substances effectrices et par l'action du système HLA.

D - AUTRES PROPRIETES ET AUTRES ROLES DE L'HISTIOCYTE :

Certaines de ces propriétés, fonctionnelles en particulier, font aussi partie au moins indirectement de la fonction immune de l'histiocyte et des phagocytes mononucléés en général.

Par ailleurs certaines paraissent plus spécifiques de types particuliers de macrophages, ne se rapportant donc pas à l'histiocyte. Il nous a cependant paru utile de les mentionner brièvement.

1) Propriétés fonctionnelles :

a) Capacité de déplacement ou migration :

Cette faculté, si elle est partagée avec de nombreuses autres cellules (lymphocytes et polynucléaires en particulier) n'en est pas moins essentielle à la fonction histiocyttaire. La migration tissulaire par reptation et diapédèse de l'histiocyte vers la proie qu'il est chargé de

phagocyter se fait à l'aide des voiles hyaloplasmiques émis en permanence à sa surface, adhérant au substrat et tirant derrière eux le reste de la cellule sous l'influence du système microfilamentaire (actine, myosine) et microtubulaire cytoplasmique (54) (57) (89). Nous avons par ailleurs vu que cette migration peut être influencée par les facteurs chimiotactiques.

b) Propriété d'adhésivité ou adhérence :

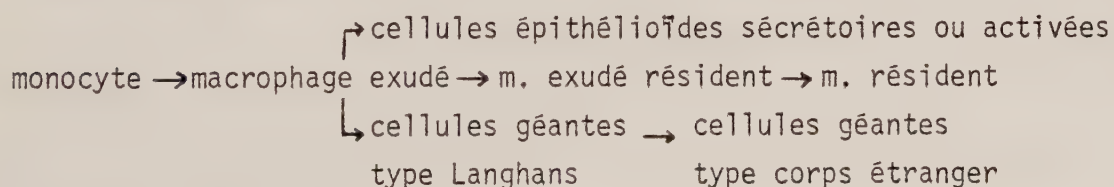
L'adhésivité à l'environnement (fibres collagène) est une condition essentielle aux fonctions de l'histiocyte in vivo (déplacement surtout) et celui-ci meurt si on tente de le libérer de son support. De même les macrophages ne peuvent être gardés en survie in vitro que s'ils adhèrent à un support (verre, nylon). Et contrairement à la majorité des cellules il n'est pas possible de détacher les macrophages avec de la trypsine ou un chélateur du calcium. Si l'on veut le faire il faut les cultiver sur collagène ou sérum coagulé (90).

c) Formation de cellules épithélioïdes et de cellules géantes :

L'histiocyte peut prendre un aspect pseudoépithélial (cellules épithélioïdes) ou fusionner avec d'autres pour former des plasmodes multi-nucléés de divers types (cellules géantes) (236). Ces faits sont bien établis par des études ultrastructurales (196).

Ces deux types de cellules sont en principe non fonctionnels (145) et se rencontrent dans certaines conditions, en particulier en présence de corps étrangers difficilement résorbables (persistance après phagocytose) tels que les mycobactéries (BK), bacille de Hansen, adjuvants huileux ou minéraux. On retrouve donc souvent ces cellules dans les granulomes à corps étrangers et dans les états inflammatoires importants.

Elles se forment à partir de macrophages récemment parvenus in situ comme le schématise VAN FURTH (260) :



Les cellules géantes multinucléées, type Langhans puis de type corps étranger, traduisent souvent la persistance du corps phagocyté.

Les cellules épithélioïdes s'observent surtout lorsqu'il n'y a rien à phagocyter (excès d'histiocytes activés) ou après digestion d'un produit dégradabile ou encore après élimination par exocytose d'un produit non digestible (145).

2) Fonctions métaboliques :

a) Métabolisme des lipides :

L'histiocyte ingère et dégrade volontiers les lipides locaux, en particulier dans les dyslipidoïdoses, et prend ainsi un aspect spumeux ("foamy histiocytes"). Notons cependant que le fibroblaste peut aussi phagocyter les dépôts lipidiques fréquemment retrouvés dans les proliférations fibroblastiques (145).

L'histiocyte est également apte à synthétiser des phospholipides (54).

b) Métabolisme des glucides et des protides :

Les macrophages matures ont un abondant réticulum endoplasmique traduisant un niveau élevé de synthèses protéiques. La plupart de celles-ci concernent la production des nombreuses enzymes lysosomiales, hydrolases acides en particulier, qui peuvent parfois être sécrétées dans le milieu environnant (54) et sont le plus souvent stockées dans des vésicules golgiennes (lysosomes primaires).

Graçe à cette haute teneur en enzymes hydrolytiques les macrophages sont capables de dégrader les protéines (globulines, albumine, ...) et les polysaccharides. Cette dégradation serait toutefois plus ou moins complète selon le siège des macrophages ce qui pourrait expliquer qu'un même antigène puisse être détruit par certains d'entre eux et non par d'autres (90).

Il a aussi été montré que les macrophages de rats et de souris peuvent synthétiser la transferrine, des globulines $\beta 1C$ et $\beta 1E$, la transcobalamine, l'activateur du plasminogène, la thromboplastine, ... (90). De même les histiocytes pourraient synthétiser de façon non spécifique le facteur tissulaire.

3) Rôles particuliers selon le type de macrophage :

Les différences fonctionnelles entre les divers types de phagocytes mononucléés demeurent mal connues et d'interprétation délicate. Nous nous bornerons donc à citer quelques exemples de rôles paraissant spécifiques d'un type donné de macrophage.

a) Histiocyte médullaire :

Il joue un rôle important dans l'érythropoïèse puisque c'est lui qui capte le fer et l'apporte aux cellules de la lignée érythrocytaire.

b) Cellule de Küpffer :

Elle ingère les chylomicrons abondants dans le flux portal et les dégrade. Elle participe aussi à la synthèse d'acides gras et de cholestérol (90). Pour certains elle synthétiserait également la globuline antihémophilique, la prothrombine et la proconvertine (90).

c) Ostéoclaste :

Les ostéoclastes sont formés par des monocytes sanguins fusionnés. Il ne s'agit donc pas à proprement parler de phagocytes mononucléés. Au niveau des unités multicellulaires élémentaires de l'os ils résorbent celui-ci et activent la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en ostéoblastes. Leur rôle est modulé par la parathormone et le 1-25 OH-cholecalciférol qui les stimulent. Ils sont inhibés par les diphosphonates.

d) Macrophage alvéolaire :

Son rôle est essentiel à la défense de l'organisme (clearance muco-ciliaire) et peut s'étudier par les lavages alvéolaires segmentaires. A noter son inhibition par le tabac. L'activation du macrophage alvéolaire est sous l'étroite dépendance des lymphocytes T et son rôle dans les réactions immunes pulmonaires semble se faire par le biais d'une modification de divers antigènes à son niveau.

On trouve par ailleurs dans son cytoplasme des figures myéliniques typiques témoin d'une phagocytose lipidique, myéline tubulaire du surfactant en particulier (165).

4) Rôle carcinologique :

Il s'agit bien entendu d'un rôle fondamental intégrant probablement l'ensemble du système immunocompétent de l'individu et faisant l'objet de nombreuses recherches dont les résultats sont encore fragmentaires (54).

Les macrophages jouent un rôle préventif dans le développement des tumeurs en participant à la nécrose cellulaire et aux phénomènes inflammatoires : rôle cytostatique et rôle cytolytique (ou cytotoxique) en particulier lorsque le macrophage est "armé" par les lymphokines (260). Un transfert du contenu lysosomal à l'intérieur de la cellule à détruire (sans phagocytose) pourrait être responsable de la cytolyse.

Le rôle des macrophages dans l'immunosurveillance (détection et destruction précoce des cellules transformées) et dans la reconnaissance du "soi" et du "non soi" demeure cependant incomplètement expliqué. Il pourrait se faire par l'intermédiaire de constituants sériques (90) ou locaux, en particulier l'interféron.

La connaissance approfondie de ces mécanismes sera probablement une base indispensable à l'immunothérapie anticancéreuse.

E - CONCLUSIONS :

Ainsi les cellules phagocytaires mononucléées assurent-elles (avec les polynucléaires) l'élimination des cellules altérées, des substances étrangères ou des déchets et des micro-organismes (bactéricidie) grâce à la phagocytose.

Mais, à la différence des granulocytes, elles contribuent en outre par leur rôle majeur dans la réponse immune (coopération avec les lymphocytes en particulier) à transmettre une information immunogène aux cellules immunocompétentes, à induire la synthèse d'anticorps (lymphocytes B) et de diverses substances effectrices (lymphocytes T).

Enfin grâce à leurs propriétés cytostatiques et cytotoxiques, elles s'intègrent dans les réactions de défense antitumorale.

V - IDENTIFICATION DE L'HISTIOCYTE CUTANE.

Il s'agit d'un des chapitres suscitant depuis quelques années le plus d'intérêt tant auprès des hématologues que des dermatologues, en particulier du fait des corrélations qui en découlent en pathologie : meilleure connaissance des affections histiocytaires et surtout remises en question terminologiques et nosologiques.

Les progrès récents des techniques cytologiques ultrastructurales, immunologiques et enzymologiques sont à l'origine d'une grande fiabilité quant à la nature des cellules étudiées dans le derme.

L'identification formelle de l'histiocyte reste cependant encore difficile du fait de l'absence d'une méthode unique absolument spécifique. Il en découle la nécessité de disposer de plusieurs paramètres, au prix de techniques volontiers sophistiquées, et ce n'est que sur un ensemble d'arguments positifs ou négatifs liés à ses propriétés morphologiques, membranaires, cytoplasmiques et fonctionnelles qu'il est possible d'affirmer la nature histiocytaire d'une cellule.

Nous envisagerons donc tour à tour ces différentes méthodes, en les regroupant en quatre groupes (cités ci-dessus) et en discutant au fur et à mesure la valeur relative de chacune d'elle. L'ensemble des arguments ainsi obtenus est regroupé dans le tableau V.

Enfin, étant donné la prédominance de certains de ces arguments par rapport à d'autres, nous tenterons de dégager un protocole d'identification "idéale" de l'histiocyte dans le but de sélectionner les seules techniques indispensables à mettre en oeuvre pour y parvenir.

A - ARGUMENTS MORPHOLOGIQUES.

1) Microscopie optique standard :

L'étude est faite sur coupes histologiques d'un fragment cutané prélevé par biopsie, généralement colorées par l'hémalin-éosine-safran (HES).

a) Limites :

Jusqu'à une période encore récente seule l'observation en microscopie optique (MO) permettait l'identification des diverses cellules du derme. C'est ainsi que la majorité des classifications histopathologiques

ont été fondées sur des critères cytologiques exclusivement morphologiques. Mais l'avenir devait prouver le caractère souvent erroné de la nature des cellules incriminées dans la génèse de nombreuses affections dermatologiques et (ou) hématologiques, tout particulièrement celles concernant l'histiocyte. Il existe en effet très peu d'arguments purement morphologiques pouvant permettre d'affirmer de façon formelle la nature histiocyttaire d'une cellule.

Comme nous le reverrons l'histiocyte peut ainsi présenter en MO de grandes similitudes morphologiques avec plusieurs autres cellules susceptibles d'être rencontrées dans le derme humain : certains types de lymphocytes (immunoblastes en particulier), cellules endothéliales, fibroblastes (2) (78) (80) (145). Ces problèmes distinctifs se poseront à plus forte raison en pathologie où "certaines cellules qui auraient été étiquetées lymphocytes par des critères cytologiques s'avèrent être des histiocytes sur des critères fonctionnels" (2).

b) Caractéristiques de l'histiocyte en microscopie optique :

L'histiocyte est classiquement décrit comme :

- . une cellule mononucléée arrondie ou irrégulière,
- . d'assez grande taille (10-25 microns de diamètre),
- . au cytoplasme clair,
- . dont le noyau est volontiers réniforme ou ovale, avec une chromatine fine et peign e, un ou deux nucléoles bien visibles,
- . et dont le rapport nucléocytoplasmique est inférieur à 1 (tableau III).

On retrouve ici les descriptions souvent attribuées à la cellule "réticulaire" ou "réticulo-histiocytaire".

c) Valeur de la microscopie optique :

La MO ne constitue donc plus une méthode de référence quant à l'identification formelle de l'histiocyte. Cependant étant donnée sa simplicité de réalisation elle demeure un moyen satisfaisant de débrouillage et d'orientation. Il faut par la suite ne pas en rester là et mettre en oeuvre des techniques actuellement plus fiables.

2) Histocytologie sur coupes incluses en résine époxy :

Cette technique (28) plus souvent utilisée en hématologie l'est aussi actuellement en dermatologie. Elle permet en microscopie photonique une analyse plus fine des cellules mais surtout de l'architecture des tissus ou des infiltrats.

Cependant étant donnés le peu de critères morphologiques caractéristiques de l'histiocyte il ne semble pas que l'inclusion en résine époxy puisse isolément autoriser à affirmer la nature histiocytaire d'une cellule.

3) Microscopie à contraste de phase, microscopie électronique à balayage :

Comme nous l'avons déjà dit ces deux méthodes permettent d'observer les voiles hyaloplasmiques émis en permanence sur toute la surface de l'histiocyte et d'en réaliser des clichés extrêmement détaillés. Mais le peu de spécificité du phénomène et la sophistication du matériel nécessaire restreignent leur utilité en pratique courante.

4) Etude ultrastructurale en microscopie électronique (ME) :

Même si les études ultrastructurales ne sont pas encore toujours réalisables en routine les renseignements qu'elles fournissent sont essentiels dans de nombreux domaines, et tout particulièrement l'étude des cellules du conjonctif dermique.

a) Généralités :

L'histiocyte cutané est souvent défini en ME sur la base de données négatives, c'est-à-dire l'absence des caractères distinctifs des autres cellules comme les fibroblastes, les mastocytes, les cellules de Schwann, la cellules de Langerhans, etc... (22). En effet, l'histiocyte ne possède pas, la plupart du temps, de structure totalement spécifique qui pourrait permettre de l'étiqueter formellement et indiscutablement. Il faut toutefois reconnaître que l'aspect morphologique de la cellule et ses composants permet très souvent une quasi certitude sur sa nature histiocytaire. Il existe en effet quelques traits qui, s'ils n'en sont pas caractéristiques, sont très évocateurs de l'histiocyte. Et la plupart des auteurs se contentent encore de ceux-ci pour l'identifier.

b) Description : (22) (57) (145) (252) (Tableau III et IV)

. L'histiocyte est une cellule généralement de grande taille (10-25 μ), plus grande que la plupart des autres cellules. Sa forme est volontiers assez allongée avec des irrégularités de la membrane cytoplasmique (microvillosités) souvent décrite comme ondulante.

. Le noyau est le plus souvent ovale ou réniforme et présente couramment des encoches ou des indentations. Il est excentré. L'hétérochromatine est en général disposée à sa périphérie en une couronne irrégulière. Il existe un ou deux nucléoles. Ces divers traits lui donnent ainsi un aspect assez caractéristique. Le rapport nucléocytoplasmique est inférieur à 1.

. Le cytoplasme, assez granuleux, se caractérise par sa grande richesse en organites. Il faut toutefois rappeler à nouveau la labilité possible des descriptions selon la situation immunitaire et le degré d'activation de l'histiocyte. Lorsque celui-ci se trouve engagé dans le processus de phagocytose ses potentiels de synthèse et de fonctions sont alors maximum et il en résulte une grande activité cytoplasmique et un nombre accru d'organites intervenant dans celle-ci (polyribosomes, lysosomes...). Les descriptions s'accordent cependant à retrouver dans le cytoplasme histiocyttaire des mitochondries assez nombreuses, un Golgi souvent développé de même que le réticulum endoplasmique. Les polyribosomes sont en nombre variable. On observe des microfilaments et des microtubules, impliqués dans la migration. Par contre il n'existe en principe pas de granules de Langerhans dans le cytoplasme.

. Les organites probablement les plus intéressants sont les lysosomes. Nous avons vu que lors de la différenciation du monocyte en histiocyte les granules primaires ou secondaires du premier disparaissent pour laisser place chez le second, près des zones de Golgi, à des granules d'un diamètre moyen de 280 nm, un peu moins denses, montrant un halo entre la membrane limitante et une matrice granuleuse ou microvésiculaire, dénommés granules macrophagiques (196). En fait la taille et la forme de ces organites peuvent être variables (22) et ils sont considérés comme des lysosomes d'autant qu'on localise la phosphatase acide à leur niveau en ME (57). On admet que les enzymes (hydrolases acides) sont synthétisées au

niveau du réticulum puis stockées sans passer dans le cytoplasme dans des vésicules d'origine golgienne. Le nombre de lysosomes augmente avec l'activité cellulaire.

. Il est par ailleurs possible d'en rapprocher les corps multivésiculaires (CMV) que nous retrouverons dans le chapitre consacré à l'histiocyte pathologique et qui prennent une grande valeur dans notre observation. Ceux-ci sont cependant décrits dans l'histiocyte normal (57) (273) comme des lysosomes secondaires.

. Enfin la dernière caractéristique capitale mais inconstante est la présence de stigmates intracytoplasmiques de macrophagie : phagosomes ou phagolysosomes (lysosomes secondaires) concernant globules rouges (érythrophagocytose), débris cellulaires, substances inorganiques... Plus constante est l'existence de vésicules de micropinocytose faites de gouttelettes lipidiques pouvant aller jusqu'à l'aspect d'histiocyte spumeux. Enfin plus rarement on retrouve des figures (images) myéliniques ou myélinoïdes en spirales, secondaires à la dégradation de certains types de lipides.

. L'ensemble des caractéristiques ultrastructurales de l'histiocyte est résumé dans le tableau IV.

c) Valeur de la microscopie électronique :

Ainsi selon les cas les images ultrastructurales pourront-elles être quasiment caractéristiques de l'histiocyte (aspect typique du noyau, nombreux lysosomes, phagocytose évidente) ou au contraire moins spécifiques pouvant faire émettre des réserves sur la valeur absolue de la ME dans l'identification des cellules. De même il doit être gardé à l'esprit que dans certaines conditions pathologiques les fibroblastes peuvent aussi contenir de nombreux lysosomes et ainsi présenter des réactions positives pour les enzymes lysosomiaux (fibrome, Kaposi) (145).

Par conséquent faute de critères totalement spécifiques on ne peut le plus souvent attendre de l'étude ultrastructurale une certitude absolue quant à la nature histiocyttaire d'une cellule. Cependant la ME, en permettant une analyse beaucoup plus fine que les méthodes optiques et une recherche d'inclusions assez caractéristiques (lysosomes, phagosomes, corps multivésiculaires) est actuellement fondamentale dans l'étude de l'histiocyte et de sa pathologie. Elle permet aussi, le cas échéant la réalisation des diverses techniques immuno-enzymologiques que nous allons envisager.

ASPECT GENERAL	taille	10 à 25 μ m
	forme	allongée
	rapport nucléocytoplasmique	inférieur à 1
	membrane cytoplasmique	nombreuses microvillosités souvent allongées
NOYAU	situation	excentré
	forme	réniforme ou ovale + encoches ou indentations
	hétérochromatine	en fine couronne périphérique
	nucléoles	présents, peu nombreux
CYTOPLASME (ORGANITES)	réticulum endoplasmique	volontiers développé
	ribosomes libres	nombreux
	polyribosomes	souvent nombreux (variable selon l'activité cellulaire)
	mitochondries	nombreuses, souvent allongées
	microfilaments et microtubules	nombreux
	Golgi	de taille variable, souvent développé
	granules denses et lysosomes primaires	pas de granules monocytaires ou épithélioïdes nombreux granules macrophagiques (variable selon l'activité) correspondant aux lysosomes
	corps multivésiculaires	parfois présents
PHAGOCYTOSE	gouttelettes lipidiques et vésicules de micropinocytose	couramment observées à la périphérie
	phagosomes ou phagolysosomes (lysosomes secondaires)	inconstamment observés et de nature variable
	images myéliniques (ou myélinioïdes)	uniquement dans certaines circonstances. Aspect en spirale

Tableau IV : Caractéristiques ultrastructurales de l'histiocyte. D'après
H.J. VAN DER RHEE and coll. (196) et R. VAN FURTH (259).

B - ARGUMENTS TIRES DES PROPRIETES MEMBRANAIRES :

Les propriétés membranaires de l'histiocyte contribuent à son identification par deux groupes de techniques immunocytologiques : celles révélant les récepteurs de membrane et celle révélant les antigènes de surface. Elles permettent en particulier sa distinction des lymphocytes B et T ce qui reste probablement un des problèmes les plus importants, en pathologie surtout

1) D'après les récepteurs membranaires :

Ceux-ci ont été envisagés lors de l'étude de la première phase de la phagocytose ou adhésion (cf IV B 2). Ils sont à l'origine des techniques des rosettes qui sont au nombre de trois :

a) formation de rosettes EA :

Les récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines G1 et G3 (14) peuvent être mis en évidence in vitro par l'incubation des histiocytes en présence de globules rouges de mouton recouverts d'IgG ou sur coupes à congélation (209). Ceux-ci viennent se fixer en couronne sur la membrane cytoplasmique de l'histiocyte (par le fragment Fc des Ig) formant une rosette dite EA (erythrocyte antibody).

Rappelons cependant que ce type de récepteur est commun avec la plupart des lymphocytes B et des polynucléaires (3).

b) formation de rosettes EAC :

Les récepteurs histiocytaires pour les fractions C3b et C3d du complément (140) peuvent être mis en évidence in vitro après incubation en présence de globules rouges de mouton recouverts d'IgM et en présence de complément, ou sur coupes à congélation. Ceux-ci selon le même processus spécifique que précédemment forment des rosettes dites EAC (erythrocyte antibody complement).

Il s'agit encore une fois d'une propriété commune avec lymphocytes B et polynucléaires (209).

c) absence de formation de rosettes E :

L'histiocyte ne possède pas à sa surface de récepteurs pour les érythrocytes de mouton et, à la différence du lymphocyte T, ne forme donc pas de rosettes E (erythrocyte) après incubation en leur présence (3) (77). Cette recherche demeure difficile sur coupes à congélation (209).

d) valeur de ces arguments :

La technique des rosettes ne fournit donc pas d'arguments décisifs sur la nature histiocyttaire d'une cellule. Tout au plus permet-elle d'éliminer, prise isolément, d'autres cellules dont les lymphocytes T. Elle ne permet par contre pas la distinction histiocyte-lymphocyte B et sa lignée, et, dans une moindre mesure, du fait des caractères morphologiques, la distinction histiocyte-polynucléaire. De beaucoup plus grande valeur seront les recherches d'antigènes de surface.

2) D'après les antigènes de surface :

Leur mise en évidence se fait à l'aide d'antisérums agissant sur suspensions cellulaires ou sur coupes fraîches ou traitées (pour MO ou ME).

a) présence de l'antigène HBLMA :

Plusieurs types d'antisérums ont été utilisés contre les lymphocytes humains ou contre des antigènes de surface plus purifiés. Dans la plupart des cas des spécificités antigéniques communes entre lymphocytes et histiocytes ont été obtenues. Il en est ainsi de l'antigène HBLMA : human B lymphocytes and monocytes common antigen (24) (88). Nous reverrons pourtant (V E 3) que cet antisérum peut être utilisé dans l'identification de l'histiocyte.

Par contre un antigène spécifique de chacune des populations lymphocytaires B (HBLA) et T (HTLA) a pu être mis en évidence.

b) absence de l'antigène HTLA :

Il s'agit d'un hétéro-antigène apparaissant précocément lors des processus séquentiels de la différenciation du lymphocyte T (254), avant la capacité de celui-ci à former des rosettes E. Il est donc spécifique de la lignée lymphocytaire T même dans les premiers stades.

Un sérum hétérologue anti-HTLA a pu être obtenu (24)(255) permettant, conjugué avec la peroxydase, une identification spécifique en ME ou en MO des lymphocytes T en suspensions (213) et sur coupes (5).

Cet antisérum ne marque ni les lymphocytes B ni les histiocytes (209) (211) (212) et est donc hautement spécifique.

c) absence de l'antigène HBLA :

Il s'agit aussi d'un hétéro-antigène, spécifique de la population lymphocytaire B mais dont le stade d'apparition n'est pas connu.

Il a été mis en évidence sur suspensions cellulaires en MO et en ME par un sérum hétérologue anti-HBLA (88) (209). Celui-ci ne marque donc ni les lymphocytes T ni les histiocytes (211) (212).

d) élution des immunoglobulines de surface :

Les lymphocytes B et les phagocytes mononucléés possèdent le plus souvent des immunoglobulines à leur surface, mises en évidence par des antisérums. Celles-ci sont synthétisées par les lymphocytes B (immunoglobulines de membrane) et seulement fixées par les histiocytes (immunoglobulines de surface).

Il est alors possible de différencier les deux populations cellulaires par une élution thermique ménagée (30 minutes à 37° C) ou une préculture brève (6 à 12 heures). S'il persiste des immunoglobulines en immunofluorescence elles ont été synthétisées et il s'agit de lymphocytes B (3) (209).

Il existe donc une élution possible des Ig présentes à la surface de l'histiocyte.

e) absence d'antigène histiocyttaire spécifique :

Nous avons vu la présence de l'antigène HBLMA à la surface de l'histiocyte. Mais celui-ci n'est pas spécifique. Et à ce jour aucun antigène de surface totalement spécifique de la population histiocyttaire (et macrophagique en général) n'a pu être mis en évidence.

Il n'existe donc aucun sérum anti-histiocyttaire spécifique, mais vue l'importance de celui-ci il est toutefois permis d'espérer que les nombreux travaux effectués en ce sens en permettront la préparation (116), immunofluorescence pour l'antigène de surface Ia par exemple (système HLA-Dr).

f) valeur de ces arguments :

Ainsi, faute d'argument direct (sérum antihistiocytaire), l'absence d'antigène HBLA ou HTLA à la surface d'une cellule mononucléée d'origine sanguine est un argument indirect fondamental contre sa nature lymphocytaire et pour sa nature histiomonocytaire. Cependant les anti-sérums nécessaires restent très difficiles à préparer et cette technique ne peut malheureusement pas encore être utilisée en routine. L'élution des immunoglobulines de surface éventuellement présentes ne constitue qu'un argument plus aléatoire.

C - ARGUMENTS TIRES DES PROPRIETES CYTOPLASMIQUES (ENZYMATIQUES) :

Après l'immunocytologie étudiant les propriétés membranaires de l'histiocyte, l'histoenzymologie en étudie les diverses caractéristiques enzymatiques cytoplasmiques apportant ainsi de nouveaux arguments pour son identification.

En effet, comme nous l'avons vu, les propriétés enzymatiques des histiocytes sont extrêmement nombreuses et liées avant tout à la richesse en hydrolases de leurs lysosomes : phosphatase acide, collagénases, lipases, aminopeptidases, cathepsine, lysozyme, β glucuronidase, RNase, cytochrome C oxydase, cholestérol estérase et autres estérases, galactosidase, élastase, etc...

Plusieurs de ces propriétés sont ainsi utilisées comme critères d'identification en microscopie optique ou électronique sur coupes, et parfois suspensions.

1) Activité péroxydasique endogène nulle :

Nous avons vu dans la présentation du cas clinique la technique de mise en évidence de la péroxydase endogène (111).

Celle-ci décroît au fur et à mesure de la lignée histiomonocytaire (tableau III) pour être nulle dans la cellule histiocytaire mature (32) (63) (173) (188) (202). Cette activité nulle n'est pas spécifique puisque commune avec les autres lignées. Par contre elle permet de différencier l'histiocyte du monocyte ou de ses précurseurs chez lesquels elle se localise au niveau des granules primaires en ME, ainsi que des polynucléaires.

2) Mise en évidence des estérases non spécifiques :

Diverses estérases peuvent être mises en évidence dans le cytoplasme de l'histiocyte par leur réaction avec des substrats non spécifiques.

Cette recherche se fait le plus souvent sur coupes fraîches et se visualise en MO sous forme de granulations intracytoplasmiques.

La naphtol-AS-D-chloracétate estérase (NASDCAE) qui peut être abondamment mise en évidence dans les polynucléaires, plus rarement dans les promonocytes et faiblement dans les monocytes, n'est généralement pas retrouvée dans le cytoplasme histiocytaire (32). Elle n'est d'ailleurs généralement pas incluse dans les estérases non spécifiques (34).

La naphtol-AS-D-acétate estérase (NASDAE) est surtout mise en évidence au niveau des polynucléaires et des monocytes circulants, plus rarement au niveau des histiocytes (147) (173).

Ce sont surtout l' α naphtyl-acétate estérase (α NAE) et l'acid-naphtyl-acétate estérase (acid NAE à pH 5.0) qui sont mises en évidence de façon plus nette dans le cytoplasme de près de 100 % des histiocytes (32) (90) (173) (223) (259) (263), en notant qu'elles peuvent parfois être retrouvée dans le lymphocyte T.

Il faut remarquer que cette activité estérasique non spécifique peut être secondairement inhibée par l'adjonction de fluorure de sodium (222) (275). Mais, contrairement à ce qui avait été supposé initialement, ce caractère n'est plus actuellement considéré comme spécifique de la lignée histiomonocytaire (32). Le NaF semble en effet capable d'inhiber les estérases quel que soit le type de cellule.

De toute façon la forte teneur cytoplasmique en estérases non spécifiques (acquise au long de la lignée histiomonocytaire) est un fait caractéristique permettant d'attribuer une valeur capitale à cette mise en évidence dans l'identification de l'histiocyte.

Signalons enfin que d'autres substrats en particulier au butyrate (tels l' α naphtyl butyrate) ont été utilisés (268) (275). Mais leur sensibilité et leur spécificité ne paraissent pas supérieures (32).

3) Forte positivité de la phosphatase acide :

La grande richesse des histiocytes en lysosomes (en particulier lorsqu'ils sont activés) explique la très forte positivité des réactions

mettant en évidence la phosphatase acide, beaucoup plus que pour les lymphocytes T (où elle n'est souvent que polaire) et les monocytes (32) (173) (223).

Cette mise en évidence, révélée entre autres par la technique de GOMORI (250) est aussi morphologique. Elle se fait en MO sur coupes fraîches, en ME sur coupes à congélation, plus rarement sur suspensions.

Comme nous l'avons déjà dit l'activité phosphatase acide se visualise en microscopie électronique au niveau des granules macrophagiques ou lysosomes primaires, mais aussi au niveau des lysosomes secondaires (166).

Il s'agit cependant d'une méthode non totalement spécifique puisque partagée avec les granulocytes (mais les critères morphologiques sont différents), dans une moindre mesure et plus faiblement les lymphocytes T, parfois les fibroblastes pathologiques (cf V A 4 c). Cependant la très forte positivité de la réaction demeure un argument de poids en faveur de la nature histiocyttaire d'une cellule.

Certains auteurs (148) admettent par ailleurs l'existence de diverses isoenzymes de la phosphatase acide plus ou moins spécifiques selon le type de leucocytes, inhibées par le d. ou le l. tartrate.

4) Négativité de la phosphatase alcaline :

L'activité phosphatase alcaline est négative chez l'histiocyte. La phosphatase alcaline leucocytaire (PAL) est en effet l'apanage presque exclusif de la lignée granulocytaire. Cette réaction est également positive dans les fibroblastes (3).

Cet argument n'est donc que de peu d'intérêt dans l'identification de l'histiocyte.

5) Mise en évidence du lysozyme :

Comme nous l'avons vu les macrophages synthétisent activement le lysozyme (muramidase) qui se retrouve dans le cytoplasme de 100 % des histiocytes (259).

Sa mise en évidence se fait à l'aide d'un sérum antilysozyme marqué.

Quoique commune avec le polynucléaire mature (chez qui le lysozyme n'est pas synthétisé) cette recherche est très utile pour

distinguer la lignée histiomonocytaire, où elle est précocément positive (tableau III), et les lignées lymphocytaires où elle est négative (29) (32) (153) (164) (260). Si bien que nombre d'auteurs attribuent une grande valeur à cette mise en évidence.

6) Autres enzymes :

D'autres enzymes lysosomiales ou non peuvent être recherchées (268) : ATPase (à proximité de la membrane cytoplasmique), 5'nucléotidase (dans l'aire de Golgi), n-acetyl- β -glucosaminidase et arylsulfatase (lysosomiale) et plus récemment β glucuronidase.

D - ARGUMENTS TIRES DES PROPRIETES FONCTIONNELLES :

Ces arguments trouvant leur fondement dans la fonction même de la cellule histiocytaire ont donc bien évidemment une importance de premier ordre lorsqu'ils peuvent être réalisés. Ils se fondent avant tout sur les capacités de phagocytose de l'histiocyte.

1) Mise en évidence de la phagocytose :

Celle-ci peut se faire en microscopie ordinaire ou électronique d'autant qu'il n'existe pas de stigmates spontanés de phagocytose.

a) in vivo :

La phagocytose peut être mise en évidence *in vivo* de façon directe ou indirecte :

. directement : le procédé, assez théorique, consiste à pratiquer une injection intradermique de substance inerte et colorante (encre de chine par exemple) et d'effectuer un prélèvement cutané 24 heures plus tard environ. Il est alors possible d'observer en microscopie la présence de la substance dans le cytoplasme des histiocytes.

. indirectement : le procédé consiste à mettre en évidence des immunoglobulines polyclonales (lambda et kappa) dans le cytoplasme des cellules supposées histiocytaires. En effet seuls les histiocytes et les cellules de Reed-Sternberg sont susceptibles de posséder celles-ci (immunophagocytose) alors que dans les B lymphocytes (qui les synthétisent) les immunoglobulines sont toujours monoclonales (kappa ou lambda) (121).

Cette recherche réalisée par immunofluorescence avec des antisérums spécifiques est ainsi une démonstration indirecte de l'aptitude phagocytaire de l'histiocyte et devient par conséquent une méthode de choix dans son identification (32) (260).

Cette méthode peut être complétée par la recherche de chaînes J intracytoplasmiques (polypeptide produit par les cellules synthétisant des immunoglobulines et donc présent dans les cellules B mêmes immatures, immunoblastes en particulier). L'absence de chaînes J dans des cellules contenant des immunoglobulines polyclonales prouve ainsi la phagocytose de celles-ci (121). "L'absence de chaîne J dans les tumeurs histiocytaires dont le cytoplasme est riche en chaînes légères est une preuve supplémentaire que les immunoglobulines ont été ingérées" (121).

b) in vitro :

La phagocytose peut être recherchée sur suspensions cellulaires si celles-ci peuvent être obtenues. Le substrat utilisé peut être l'encre de chine, des bactéries opsonisées (E. Coli, notamment) ou le plus souvent des particules de latex. Il s'agit d'une méthode de réalisation plus difficile mais qui peut être utilement couplée à l'action d'un sérum anti-HBLMA (cf V E 3).

2) Mise en évidence des propriétés d'adhérence :

Comme nous l'avons vu (IV D 1 b) l'adhésivité (ou adhérence) au substrat est une condition essentielle au fonctionnement de l'histiocyte.

Celle-ci peut servir à identifier l'histiocyte in vitro après filtration sur colonne, sur boîte de Petri ou sur fibres de nylon. Le macrophage adhère en effet fortement à ces supports et contrairement aux autres cellules susceptibles d'en faire de même (lymphocytes en particulier) il n'est pas possible de l'en détacher avec de la trypsine ou un chélateur du calcium.

Cette technique reste cependant d'application peu courante.

3) Utilisation de la migration in vitro :

L'inhibition de la migration des macrophages n'est pas utilisée dans l'identification de l'histiocyte où elle serait de peu d'intérêt. Par contre ce test est utilisé dans diverses situations immunopathologiques

(hypersensibilité retardée, transplantations, affections autoimmunes, maladies virales) (53) (194).

En culture les lymphocytes provenant d'un animal sensibilisé, lorsqu'ils sont mis en présence de l'antigène responsable de cette sensibilisation, sécrètent le MIF qui inhibe la migration des macrophages de façon spécifique.

E - ESSAI DE DEFINITION D'UN PROTOCOLE "IDEAL" D'IDENTIFICATION DE L'HISTIOCYTE CUTANE :

1) Justification et nécessité :

L'identification de l'histiocyte du derme humain demeure encore difficile et souvent sujette à caution malgré le grand nombre de techniques possibles. L'ensemble de ces méthodes que nous venons d'envisager est résumé dans le tableau V avec une estimation de la valeur de chacune d'elles et leurs avantages respectifs.

Le problème est difficile pour deux raisons essentielles : la spécificité plus ou moins grande de chaque méthode (aucune ne l'est totalement de l'histiocyte, même si l'une d'elle paraît l'être pour sa lignée) et la difficulté de réalisation pratique de certaines techniques sophistiquées.

Or, comme nous le reverrons, c'est souvent du fait d'une identification incertaine des cellules incriminées dans telle ou telle affection que vont se poser des problèmes de nosologie et d'études rétrospectives.

Il nous a donc paru nécessaire de tenter de définir l'ensemble des méthodes indispensables permettant d'affirmer, sur un faisceau d'arguments positifs ou négatifs, la nature histiocyttaire d'une cellule dermique.

2) Hiérarchie des examens :

Il est schématiquement possible de diviser les méthodes d'identification de l'histiocyte en trois groupes d'après la valeur des arguments fournis. Ces arguments peuvent être positifs ou négatifs, et contribuent soit à orienter vers la nature histiocyttaire soit à éliminer une nature cellulaire autre.

ARGUMENTS	TECHNIQUE	VALEUR	COMMENTAIRES
<u>MORPHOLOGIE</u>	M.O. + époxy	+	orientation diagnostique
	microscopie à balayage	0	voiles hyaloplasmiques
	microscopie électronique	+++	noyau - phagosomes - organites - lysosomes - inclusions pathologiques
récepteurs	rosettes EA +	+	} commun avec B lymphocytes et PN différent des autres cellules
	rosettes EAC +	+	
	pas de rosette E	+	différent des T lymphocytes
<u>SURFACE</u>	antigène HBLMA	+	commun avec B lymphocytes différent des autres cellules
antigènes	pas d'antigène HTLA	+++	} différent des T et B lymphocytes grande valeur d'exclusion
	pas d'antigène HBLA	+++	
	élution des immunoglobulines	++	différent des B lymphocytes
<u>CYTOPLASME</u> (enzymes)	péroxydase endogène < 0	++	commun avec les autres lignées différent des monocytes et précurseurs
	estérases non spécifiques positives (α NAE, acid α NAE)	+++	quasi spécifique de la lignée
	phosphatase acide très +	++	assez spécifique (sauf PN)
	phosphatase alcaline < 0	+	différent lignée granulocytaire
	lysozyme positif	+++	quasi spécifique (sauf PN)
	autres enzymes	+	valeur complémentaire
<u>FONCTIONS</u>	phagocytose in vivo surtout indirecte (Ig polyclonales, pas de chaînes J)	+++	spécifique en particulier la méthode indirecte
	phagocytose in vitro	++	assez spécifique (sauf PN)
	adhérence (verre, nylon)	++	spécifique - difficile

Tableau V : Techniques d'identification de l'histiocyte

valeur : 0 = peu ou pas ; + = modérée ; ++ = assez grande ; +++ grande

a) Les 5 arguments essentiels :

Ils sont à notre avis représentés par :

- . l'étude ultrastructurale, particulièrement orientée sur l'aspect du noyau, la recherche de phagosomes ou phagolysosomes, la mise en évidence des corps denses ou granules macrophagiques et la découverte éventuelle d'inclusions pathologiques (dont nous reparlerons),

- . l'absence des hétéroantigènes de différenciation HTLA et HBLA à la surface des cellules,

- . la présence d'estérases cytoplasmiques non spécifiques (secondairement négativées par le fluorure de sodium),

- . la mise en évidence du lysozyme intracytoplasmique,

- . enfin la mise en évidence d'une phagocytose in vivo (en particulier immunoglobulines polyclonales intracytoplasmiques) et/ou in vitro (phagocytose du latex).

Il va de soi que si ces 5 techniques sont utilisées la fiabilité de l'identification est totale. En effet une cellule du derme capable de phagocyter, possédant les caractéristiques ultrastructurales, immunologiques et enzymologiques précitées ne peut être ni un lymphocyte B ou T, ni une cellule de Langerhans, ni un granulocyte, ni un monocyte, ni un fibroblaste, ni aucune autre cellule des diverses structures dermiques.

b) Les arguments de valeur plus relative :

Ils ne sauraient se substituer aux précédents et seront surtout utiles lorsqu'il ne sera pas possible de réaliser les méthodes du 1er groupe dans leur ensemble. Il s'agit de :

- . la présence d'une activité phosphatase acide très positive (éventuellement négativée par le l-tartrate),

- . l'élution des immunoglobulines de surface,

- . l'adhérence in vitro au verre ou au nylon,

- . l'absence d'activité peroxydasique endogène.

c) Les arguments de valeur modérée :

Ce dernier groupe prendra d'autant moins de valeur que les méthodes du premier groupe auront pu être réalisées.

Il comprend :

- . la microscopie photonique, la microscopie à balayage ou à contraste de phases,
- . la formation de rosettes EA et EAC,
- . l'absence de formation de rosettes E,
- . la présence de l'antigène de surface HBLMA,
- . la négativité des phosphatases alcalines cytoplasmiques,
- . la présence d'autres enzymes cytoplasmiques.

3) Le choix des méthodes : protocole d'identification :

Les diverses méthodes possibles ne peuvent généralement pas être toutes utilisées. Même les 5 techniques qui nous paraissent essentielles demeurent de réalisation difficile ensemble pour de multiples raisons.

Il apparaît donc nécessaire d'opérer un choix ou d'établir un score diagnostique assurant toutefois une fiabilité maximale.

a) Identification certaine :

Il nous semble que la nature histiocyttaire d'une cellule dermique sera certaine si elle satisfait au minimum à 2 critères du premier groupe et à 1 critère au moins du deuxième groupe.

b) Identification quasi-certaine :

De même cette identification nous semble quasi certaine si elle satisfait à 1 critère du premier groupe, 2 critères au moins du deuxième groupe, et selon les cas à 1 ou 2 critères du troisième groupe.

c) Autre méthode d'identification :

Une dernière possibilité proposée récemment (51) paraît également intéressante mais en ME et sur suspension cellulaire :

- . mise en évidence de l'antigène de surface HBLMA par un antisérum spécifique (commun aux lymphocytes B et aux histiocytes),
- . distinction entre ces deux types de cellules par la phagocytose du latex.

VI - LA CELLULE DE LANGERHANS.

A - INTRODUCTION :

Il nous a paru nécessaire de consacrer un chapitre de cette étude aux problèmes posés par la cellule de Langerhans puisqu'il existe de nombreux points communs entre celle-ci et l'histiocyte, le plus évident étant la présence des granules typiques de la cellule de Langerhans dans des affections supposées histiocytaires : les histiocytosis X.

Nous insisterons plus particulièrement sur les problèmes posés par cette cellule et les notions nouvelles qui la concernent.

Rappelons cependant qu'elle a été décrite en 1868 par Paul LANGERHANS dans l'épiderme et tout d'abord considérée comme d'origine nerveuse du fait de son aspect ramifié. Par la suite de nombreuses théories quant à son origine et son rôle virent le jour.

La plupart des notions utilisées dans ce chapitre sont tirées du remarquable article de W.B. SHELLEY et L. JUHLIN publié sur ce sujet en 1978 (221) et comportant 197 références.

B - DESCRIPTION ET IDENTIFICATION :

1) Microscopie optique (58) (221) :

a) Colorations :

Il n'existe pas de coloration de routine permettant de visualiser la cellule de Langerhans (CL).

Il est possible d'utiliser des colorations à l'or (chlorure ou thiomalate), au bleu de méthylène, à l'iodure de zinc-osmium (réaction croisée avec les mélanocytes). Mais la méthode la plus spécifique est enzymatique, utilisant l'ATPase. D'autres méthodes sont aussi décrites : mannosidase, paraphénylène diamine, cobalt, dopa-dopamine, immunofluorescence pour l'antigène de surface Ia.

b) Aspect :

Les CL sont habituellement localisées dans l'épiderme moyen et inférieur, en position sus-basale (113). Elles se présentent comme des

cellules assez grandes, allongées, avec des expansions cytoplasmiques typiques. Ces processus dendritiques s'insinuent entre les kératinocytes jusqu'à la granuleuse vers le haut, jusqu'à la jonction dermoépidermique vers le bas. Ils n'ont pas de relation avec les mélanocytes et leurs terminaisons sont de forme variable. Ils serviraient à la cellule pour se maintenir fixe au sein du courant de kératinocytes environnants. Le noyau est irrégulier et très clair. Le cytoplasme peut paraître granuleux.

2) Microscopie électronique (221) :

a) Aspect général :

Les analogies avec l'histiocyte sont nombreuses.

Le noyau est lobulé, irrégulier et indenté, et comporte une hétérochromatine très marginée.

Le cytoplasme est clair, dénué de tonofilaments ou de mélanosomes. On y retrouve par contre des zones de Golgi, des mitochondries, un réticulum endoplasmique, des microtubules et des microfilaments. De même on observe la présence d'assez nombreux lysosomes phosphatase acide positifs se présentant comme des inclusions sombres et granulaires entourées d'une membrane.

Les dendrites n'entrent en contact ni entre eux ni avec les mélanocytes ou les nerfs. Il n'existe pas de desmosomes et la membrane cytoplasmique est très irrégulière (microvillosités).

Mais le critère essentiel différenciant la CL des autres cellules dendritiques épidermiques (mélanocytes, cellules de Merckel, cellules indéterminées de Zelickson et Mottaz) est représenté par la présence d'organites intracytoplasmiques caractéristiques : les granules de Langerhans ou de Birbeck.

b) Les granules de Langerhans :

Initialement décrits par BIRBECK et BREATHNACH en 1961 ces granules apparaissent de profil comme des batonnets d'une épaisseur de 420 à 500 Angström, d'une longueur variable (jusqu'à un micron), délimités par une double membrane et comportant une lamelle linéaire longitudinale médiane, sombre et régulièrement striée (image en "fermeture éclair"). Une des extrémités peut présenter une dilatation vésiculaire (aspect en "raquette de tennis"), parfois les deux extrémités (image "en haltère"). Leur aspect est

parfois incurvé ou torsadé. Après fixation avec l'iodure de zinc-osmium les striations transversales de la lamelle centrale (périodicité de 100 Angström) et les vésicules des extrémités sont fortement colorées, alors que la membrane limitante ne l'est pas (145). De face l'aspect est celui d'un corps arrondi ou irrégulier et les modèles tridimensionnels révèlent des structures planes, discoïdes ou cupuliformes (58).

On retrouve les granules de Langerhans n'importe où dans le cytoplasme du corps cellulaire ou des dendrites, parfois même dans le noyau. Certains sont en connection avec la membrane cytoplasmique ou en continuité avec elle, parfois à l'extérieur de la cellule. Mais le plus souvent ils sont proches de la zone de Golgi où ils naîtraient (10).

Leur nombre est très variable, parfois peu important en particulier dans les CL suprabasales peu dendritiques (58).

L'origine et la signification des granules (ou batonnets) de Langerhans demeurent très mal connues et opposent deux théories : origine membranaire (stigmates d'endocytose) ou origine golgienne (vecteur d'exocytose de sécrétions) (58).

3) Activité enzymatique (221) :

Nous avons vu que l'activité ATPasique permet de visualiser spécifiquement la CL ce qui n'est pas le cas pour le bleu de méthylène ou l'iodure d'osmium. L'ATPase s'avère en ME être localisée dans la membrane cytoplasmique.

L' α -D-mannosidase est révélée dans le corps cellulaire et pas dans les dendrites, et paraît également spécifique.

Enfin, fait important, les estérases non spécifiques et la phosphatase acide sont positives (193).

4) Marqueurs de surface (221) :

Comme nous l'avons vu pour l'histiocyte le système HLA-D humain (système Ia de la souris) exprime ses antigènes à la surface de la CL de même que pour quelques autres types de cellules. Ce fait, utilisable comme technique d'identification, constitue un autre argument important quant à la parenté entre CL et macrophages.

De même la mise en évidence de récepteurs pour le fragment Fc des IgG et les fractions C3 du complément va-t-elle en ce sens, tout comme l'absence d'immunoglobulines de surface après élution (232).

C - CINETIQUE ET REPARTITION (221) :

Plusieurs études indiquent que les CL de l'épiderme représentent une population stable susceptible de se repliquer. L'observation directe de mitoses a pu être faite dans l'épiderme normal et la maladie de Hand-Schüller-Christian.

Chez l'homme le nombre de CL est de 400 à 1000/mm², sans rapport avec le nombre de mélanocytes.

Les CL ne sont pas retrouvées que dans l'épiderme mais aussi autour des follicules pileux, des glandes sébacées et sudoripares. De même quelques unes peuvent se rencontrer dans le derme normal (23).

Enfin on retrouve aussi des CL hors de la peau : muqueuse buccale, langue, amygdale, oesophage, thymus et certains ganglions (58).

On les retrouve également chez d'autres mammifères.

Plusieurs équipes ont pu cultiver des CL mettant en évidence une forte adhérence aux supports et des mouvements pseudopodaux similaires à ceux des macrophages.

Enfin l'irradiation ultraviolette de la peau humaine induit une spectaculaire régression du nombre de CL, ce fait débouchant sur des applications thérapeutiques (232).

D - ROLE :

Bien des incertitudes persistent encore quant au rôle et aux modalités de fonctionnement des CL.

1) Phagocytose (221) :

La CL a la capacité de phagocyter des substances étrangères vivantes (virus) ou non (mélanosomes, ferritine ...). Ce fait est démontré par l'application de diverses substances sur la peau qui induisent par ailleurs la formation d'un grand nombre de corps denses intracytoplasmiques de nature

lysosomiale probable. Mais cette activité est moindre que celle des kératinocytes adjacents. Elle se rapproche plus de celle des monocytes que de celle des polynucléaires. En ME les granules de Langerhans ne paraissent pas participer à cette phagocytose.

2) Capture sélective des allergènes de contact et rôle immun (221) :

Cette fonction probablement capitale dans la compréhension de nombreux chapitres de la pathologie est de découverte plus récente (SHELLEY et JUHLIN). Les CL sont en effet capables d'absorber ou de conserver sélectivement une dizaine de produits responsables de dermatoses de contact dont nickel, chrome, cobalt, mercure, or, formaldéhyde, glutaraldéhyde, para-phénylène, éthylène, toluènediamine ...

Plusieurs équipes ont ainsi démontré que la CL est le principal médiateur de la réponse immune épidermique (232) :

- rosettes lymphocytaires autour de la CL non seulement dans l'épiderme mais dans le derme et le ganglion (175) (193),
- présence de CL contenant du DNCB dans les lymphatiques cutanés et dans la zone paracorticale des ganglions régionaux après application de ce produit chez l'animal sensibilisé (224),
- stimulation in vitro de l'activation allogénique et antigénique spécifique des lymphocytes T (221).

Il paraît donc bien établi que la CL est in vivo la cellule vectrice de l'information antigénique dans l'hypersensibilité de contact ainsi que dans les rejets d'allogreffes cutanées. Ceci pourrait se faire par le biais d'une capture des antigènes cutanés, d'une présentation de l'information aux lymphocytes (T en particulier) in situ ou au niveau de la région T dépendante des ganglions (initiation de la réponse immune).

Le rôle des granules de Langerhans et la signification de leur nombre variable n'est pas expliqué (mémoire immunogène ?).

C'est sur ce rôle immun que, comme nous le reverrons (cf chapitre 4), se fondent certaines théories évoquant la possibilité d'une stimulation antigénique persistante au niveau des CL dans la génèse d'affections malignes des lymphocytes T telles que le mycosis fongo ide (206) (238).

3) Rôle dans la kératinisation (221) :

Il semble enfin que la CL puisse contribuer à la phase autolytique de la kératinisation par un transfert et une concentration d'enzymes hydrolytiques ou de chalcones dans la couche granuleuse.

E - ORIGINE :

Chez l'homme les CL sont observées dans l'épiderme foetal de 12 semaines alors que les mélanocytes sont encore immatures, démontrant une fois de plus l'indépendance des deux lignées (23) (221). D'ailleurs la suppression de la crête neurale n'empêche pas leur apparition (113).

Chez l'adulte les sérums antilymphocytaires et les agents pigmentants ou dépigmentants n'ont aucun effet sur la CL (221).

Diverses théories s'opposent encore quant à l'origine de la CL (145). Nous avons vu les nombreuses analogies structurales, immunologiques, enzymologiques et fonctionnelles rapprochant la CL des macrophages. Et la tendance actuelle est de penser que les CL dérivent des monocytes circulants et appartiennent ainsi au système des phagocytes mononucléés (2) (115) (137) (221) (232) (260). Le fait de découvrir des CL dans le derme et les ganglions est en faveur de cette hypothèse corroborée par ailleurs par l'observation de leur migration dans les deux sens à travers la basale épidermique (23) (145) et la présence de granules de Langerhans dans des cellules de leucose myélo-monocytaire (58). Il faut d'ailleurs reconnaître que cette théorie concorde avec le rôle immun de la CL.

BREATHNACH (23) décrit cependant dans le derme normal un "macrophage spécial", précurseur quiescent existant déjà pendant la vie foetale et peut-être d'origine monocytaire. Cette cellule très semblable à l'histiocyte au repos pourrait dans certaines conditions s'activer ou se transformer en CL dermique capable de migrer dans l'épiderme. Elle pourrait aussi représenter la cellule intervenant dans l'histiocytosis X. Ainsi la CL pourrait donc bien dériver des monocytes mais à travers une cellule "pré-Langerhans" née dans le derme foetal (58).

Enfin, tout comme le rôle spécifique des batonnets de Langerhans et la signification de leur nombre plus ou moins grand, un autre point reste non éclairci : pourquoi les CL sont-elles capables de mitoses alors qu'il n'en est pas de même pour le monocyte et ses dérivés macrophagiques ?

F - RELATIONS ENTRE CELLULES DE LANGERHANS, HISTIOCYTES ET CELLULES INTERDIGITANTES :

1) Entre cellules de Langerhans et histiocytes :

a) Normalement :

Les deux cellules ont de nombreuses analogies et une origine probablement commune, seuls les granules de Langerhans les distinguent (45). Les choses se compliquent puisqu'en fait des granules identiques peuvent se rencontrer en petit nombre dans l'histiocyte. Dès lors la question, non résolue pour l'instant, se pose de savoir si la CL n'est pas en fait qu'un histiocyte plus différencié et plus spécialisé dans un rôle d'immuno-information (22). Et dans ce cas surgit une seconde question : les granules sont-ils l'élément spécifique responsable de ce rôle ou ne sont-ils que secondaires à l'environnement épidermique ? (22)

b) En pathologie :

. Le problème se pose de même puisque les cellules de l'histiocytosis X, considérées comme des histiocytes, ont comme marqueur cytoplasmique des granulations (corps X) similaires aux batonnets de Langerhans (11).

Deux hypothèses peuvent être émises :

- Les cellules malignes sont des CL et il s'agit alors d'un "Langerhansis X"... Mais il faut remarquer que les corps X ne sont pas pénétrés par l'iodure de zinc-osmium, sont plus longs que les granules de Langerhans proprement dits (10) (145) et présentent des variations d'arrangement (branchements, ramifications...) (257).
- Les cellules malignes sont bien des histiocytes pathologiques et ce fait ne peut que renforcer les suspicions d'étroite parenté entre les deux cellules.

. Signalons par ailleurs que des cellules supposées être des CL du fait de leurs granules peuvent se rencontrer dans l'infiltrat dermique de nombreuses affections : histiocytose maligne, histiocytomes éruptifs, réticulose actinique, acrodermatite papulaire infantile, lichen plan (115) (137) (221). Ceci repose le problème de la distinction entre CL

"vraie" et histiocytes pathologiques (39), les deux types de cellules ayant les mêmes caractères immunoenzymologiques (32).

2) Entre cellules de Langerhans et cellules interdigitantes :

Nous avons vu (II D) que les cellules interdigitantes de la zone thymodépendante (paracorticale) des ganglions sont probablement d'origine monocyttaire. Leur rôle semble par ailleurs très proche de celui de la CL, consistant à présenter l'information immunogène aux T lymphocytes (193).

Mais les analogies ne s'arrêtent pas là puisque d'une part l'aspect morphologique des deux cellules est très comparable (granules exceptés) et que d'autre part certains auteurs (175) ont pu mettre en évidence dans des infiltrats dermiques et des ganglions des rosettes lymphocytaires autour des deux types de cellules (la distinction ne pouvant se faire que par la présence ou non de granules) (193). Enfin certaines CL ne possédant que peu de batonnets de Langerhans la coupe pour ME peut éventuellement concerner une zone qui en est dépourvue...

Il faut également remarquer que les cellules interdigitantes sont ATPase positives, comme les CL, et possèdent les mêmes récepteurs de surface et les mêmes activités enzymatiques.

Il est donc probable que les deux cellules ont la même fonction et la même origine (193).

3) En conclusion :

Il apparaît donc de plus en plus probable que cellules de Langerhans, cellules interdigitantes et histiocytes sont très proches tant dans leur origine que dans leurs propriétés et leur rôle immunologique. A un niveau de plus, étant données ces analogies, la distinction entre les trois types cellulaires rejoint des problèmes terminologiques.

VII - L'HISTIOCYTE PATHOLOGIQUE :

Avant d'envisager la pathologie histiocyttaire cutanée dans un chapitre ultérieur il convient de tenter de faire le point sur les caractères propres à l'histiocyte pathologique.

Il ne s'agit là que d'une approche puisque les données concernant en particulier l'histiocyte malin demeurent très floues et ne sont encore que très incomplètement connues.

Nous opposerons ainsi :

- . La pathologie fonctionnelle de l'histiocyte, sur laquelle nous ne reviendrons pas,
- . l'histiocyte tumoral.

A - PATHOLOGIE FONCTIONNELLE DES PHAGOCYTES MONONUCLEES :

1) par déficit quantitatif acquis ou congénital :

Tout déficit quantitatif implique un déficit relatif de la phagocytose et une augmentation des infections. Ainsi en est-il des aplasies médullaires de toutes origines (trouble mixte avec diminution concomitante des polynucléaires).

2) par déficit qualitatif congénital :

Il s'agit d'un domaine complexe et mal connu.

Nous ne citerons que trois affections :

a) Granulomatose chronique familiale et histiocytose lipochromique familiale : Il s'agit d'une anomalie génétique métabolique touchant polynucléaires et macrophages (déficit de production d' H_2O_2 post-phagocytaire) entraînant une diminution de destruction des particules phagocytées. On note la présence dans les lésions viscérales multiples d'histiocytes présentant une surcharge pigmentaire sans doute lipidique (89).

b) Déficit congénital en myélopéroxydase : Cette affection peut intéresser tout ou partie des leucocytes, polynucléaires et macrophages (89).

c) Syndrome de Chediak-Higashi : Affection partagée avec les polynucléaires, il s'agit d'une anomalie généralisée des lysosomes qui sont grands (peut-être par fusion), se déchargent mal dans le phagosome entraînant donc une diminution des activités enzymatiques (myélopéroxydase, β glucuronidase,...) Il existe de plus des anomalies d'assemblage des microtubules responsables d'un mauvais chimiotactisme (89).

3) par déficit qualitatif acquis :

Diverses drogues (anti-inflammatoires, sulfamides, corticoïdes, antimétaboliques), les irradiations et diverses maladies (diabète, insuffisance rénale, éthylisme, cancers ...) diminuent la mobilité, la phagocytose ou le release lysosomal des histiocytes (89).

B - L'HISTIOCYTE CUTANE MALIN :

Plusieurs affections cutanées ou systémiques sont liées à la multiplication maligne ou bénigne des histiocytes (cf chapitre 3). Celles-ci s'opposent aux proliférations histiocytaires réactionnelles.

1) Origine de la multiplication :

Comme pour tous les processus malins, l'origine de la multiplication anarchique et non "régulée" des histiocytes reste inconnue. L'histiocyte normal ne se divise pas, et il se produit donc un profond dérèglement des fonctions cellulaires. Comme aucun processus séquentiel de différenciation antigénique membranaire n'a pu pour l'instant être mis en évidence dans la lignée histio-monocytaire il n'est pas possible de préciser s'il existe une dédifférenciation cellulaire.

2) Différences immunoenzymologiques et fonctionnelles :

Comme nous le verrons la plupart des auteurs utilisent les techniques d'identification de l'histiocyte normal, envisagées précédemment, pour reconnaître les histiocytes malins.

Il semble donc que ceux-ci gardent la plupart de leurs propriétés caractéristiques.

Certains décrivent cependant des variations d'activité enzymatique dans les proliférations tumorales histiocytaires (32).

3) Activité membranaire :

Plusieurs auteurs ont recherché des variations de l'activité membranaire des histiocytes pathologiques.

Certains ne la considèrent pas comme particulièrement modifiée (45).

D'autres (171) considérant le grand nombre de structures membranaires rencontrées dans le cytoplasme de ceux-ci (cf ultra) estiment qu'il existe une active invagination des pseudopodes normaux ("macropinocytose par invagination").

Enfin un dernier groupe (226), observant des évaginations vermiciformes et sacculaires de la membrane cytoplasmique en microscopie à balayage, attribue celles-ci à des modifications liées à la transformation maligne.

4) Particularités morphologiques :

S'il n'existe pas ou peu de "critères en moins" opposant l'histiocyte malin à l'histiocyte normal il est possible d'observer parfois chez le premier des anomalies morphologiques.

a) Critères histo-cytologiques de malignité : Ils consistent classiquement en l'augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique avec monstruosité nucléaires, nombreuses mitoses souvent anormales.

Mais comme nous le reverrons (chapitre 4) ces critères seront souvent pris en défaut et se limiteront à une prolifération d'histiocytes très proches de la normale.

En microscopie électronique, LAUGIER et coll. (138) décrivent des stigmates de malignité : disparition de la membrane nucléaire, hétérochromatine en grumeaux mêlée à l'euchromatine et dispersée. Mais ces critères ne sont pas retrouvés par d'autres et le plus souvent il n'existe pas de variations significatives de l'ultrastructure des histiocytes malins (45).

b) Structures intracytoplasmiques anormales : Différentes structures anormales et considérées comme des marqueurs ont été décrites ensemble ou séparément, en ME, dans le cytoplasme des histiocytes au cours de diverses proliférations cutanées (40).

Les affections le plus souvent en cause sont : l'histiocytose multicentrique, l'histiocytose congénitale bénigne (Hashimoto-Pritzker), histiocytomes éruptifs généralisés, histiocytose infantile céphalique, xanthogranulomatoses, xanthomes disséminés, granulome annulaire, réticulo-histiocytome gigantomélaire, histiocytome papulaire. Notons que certaines de ces affections restent de classement difficile (chapitre 3) et que nombre d'entre elles demeurent bénignes.

Parmi ces inclusions citons :

- . structures lamellaires formant des figures variées (doubles cercles concentriques, figures en haltères ou labyrinthiques) et structures tubulaires évoquant un "sac de noix" ou une "bague à chaton" (68),
- . microcylindres concentriques (170) (171),
- . inclusions laminaires réalisant des figures myéliniques ou myélinoides (115) (137),
- . inclusions vermiformes proches des granules de Langerhans (109) (137),
- . corps denses (35) (45) (115),
- . granules de Langerhans typiques, en dehors des histiocytosis X (45) (115),
- . structures plus complexes, membraneuses, cylindriques et vésiculaires (41) (45) (204).

Toutes ces images membranaires sont relativement proches les unes des autres lorsqu'on tente de les reconstituer par des modèles tridimensionnels (41) (171). Leur origine endocytaire ou golgienne demeure discutée tout comme leur signification (dérèglement des fonctions phagocytaires, réponse anormale à un stimulus inconnu...).

De plus si elles correspondent à des histiocytes anormaux elles ne correspondent bien souvent pas à des histiocytes malins et ne peuvent donc pas intervenir comme critère de malignité mais simplement orienter vers la nature histiocytaire d'une cellule.

c) Les corps multivésiculaires : L'observation que nous rapportons se caractérise par la présence en ME de nombreux corps multivésiculaires dans le cytoplasme des cellules tumorales. Bien que ceux-ci ne soient pas à proprement parler considérés comme pathologiques nous avons choisi de les discuter ici du fait de leur rareté dans l'histiocyte normal et de leur description dans certaines tumeurs histiocytaires probablement malignes (cf chapitre 4).

Les corps multivésiculaires (CMV), connus depuis 1963 (265), sont considérés comme des lysosomes secondaires (101) (108) (167) (198). Cette origine lysosomiale paraît confirmée par une réaction positive pour la phosphatase acide au niveau de leur matrice et négative au niveau des microvésicules (101) (198). Il existe en outre une analogie structurale entre CMV, lysosomes primaires et granules macrophagiques (cf III B 3).

Les CMV ne sont pas spécifiques de l'histiocyte (101) et se retrouvent dans d'autres cellules (118) mais ils témoignent cependant lorsqu'ils sont en grand nombre de la richesse cellulaire en lysosomes. Ils n'en seront donc que plus souvent présents dans la lignée histio-monocytaire caractérisée, comme on le sait, par son abondance lysosomiale (108).

La signification des CMV n'est pas encore clairement établie de même que leur origine :

- . pour certains (101) les microvésicules présentes dans la matrice seraient d'origine golgienne ou paragolgienne, et sécrétoires (118),

- . pour d'autres (57) (273) les CMV résulteraient de l'absorption par des lysosomes primaires de microvésicules de pinocytose, témoignant alors de l'activité phagocytaire de la cellule. Cette opinion paraît la plus communément admise actuellement d'autant que certaines études fines de la phagocytose permettent d'observer leur formation, justifiant ainsi leur dénomination de lysosomes secondaires ou phagolysosomes (273).

Enfin les CMV sont généralement en nombre plus important dans les cellules néoplasiques (118) ou stimulées (36). Ils sont aussi décrits dans certaines cellules "réticulosarcomateuses" (265) ainsi que dans des tumeurs histiocytaires malignes, comme nous le reverrons (219) (276).

En somme les corps multivésiculaires, s'ils ne peuvent être considérés comme un marqueur spécifique des histiocytes malins, n'en gardent pas moins une grande valeur, affirmant la richesse de la cellule en lysosomes, la positivité de la phosphatase acide et probablement son activité phagocytaire. D'autre part leur nombre élevé dans les cellules malignes et certaines tumeurs histiocytaires est un argument supplémentaire en faveur de la malignité.

4) En conclusion :

Il ne paraît pas exister de différences fondamentales et constantes ni de marqueur spécifique entre histiocyte tumoral "malin", histiocyte tumoral "bénin" et histiocyte normal, tant du point de vue immunoenzymologique que fonctionnel, si l'on excepte les granules de Langerhans de l'histiocytosis X. Cependant certains aspects morphologiques ultrastructuraux peuvent permettre une orientation diagnostique.

VIII - ARGUMENTS POUR LA NATURE HISTIOCYTAIRE DU CAS PRESENTE.

Nous avons toutes les raisons de penser que les cellules constituant la presque totalité de l'infiltrat dermique de la tumeur rapportée dans le chapitre 1 sont des histiocytes malins.

A - ARGUMENTS MORPHOLOGIQUES :

1) L'étude en MO :

L'étude standard et sur coupes en résine époxy permet une orientation en retrouvant les critères classiques descriptifs de l'histiocyte.

2) L'étude en ME :

L'étude ultrastructurale retrouve tous les critères descriptifs de l'histiocyte : aspect général, noyau typique, organites cytoplasmiques, ainsi que des CMV, preuve de l'existence de nombreux lysosomes et stigmates probables de phagocytose. Elle prend donc une valeur capitale dans notre étude.

B - PROPRIETES MEMBRANAIRES :

L'absence de fixation d'un sérum anti-HTLA élimine formellement la nature lymphocytaire T des cellules.

C - PROPRIETES ENZYMATIQUES :

1) L'absence d'activité peroxydasique endogène :

Elle permet d'éliminer une prolifération cutanée des précurseurs histiocytaires.

2) Preuve indirecte d'une activité phosphatase acide positive :

La présence de nombreux CMV intracytoplasmiques qui, comme nous l'avons vu, présentent une activité phosphatase acide positive liée à leur origine lysosomiale, permet de démontrer indirectement la forte positivité de cette réaction dans les cellules étudiées.

D - PROPRIETES FONCTIONNELLES :

La présence des CMV permet à nouveau de postuler une activité macrophagique des cellules puisque ceux-ci sont considérés comme des phagolysosomes.

E - ARGUMENTS TIRES DE LA LITTERATURE :

La littérature, comme nous le verrons, apporte aussi des arguments puisque les caractéristiques cliniques de la tumeur décrite permettent d'évoquer une nature histiocyttaire et que des cas similaires présentant des CMV se sont avérés être histiocytaires.

F - "SCORE DIAGNOSTIQUE" OBTENU :

Si l'on s'en tient au protocole "idéal" d'identification de l'histiocyte proposé dans ce chapitre la nature histiocyttaire des cellules étudiées ne peut être affirmée avec certitude absolue lorsqu'on ne tient compte que des arguments directs.

Par contre si l'on inclut également les arguments indirects fournis par la présence des CMV on arrive à :

- . 2 arguments et demi dans le premier groupe : étude ultrastructurale typique, mise en évidence de la phagocytose, absence de l'antigène HTLA,

- . 2 arguments du deuxième groupe : activité phosphatase acide très positive, absence de peroxydase endogène,

- . 1 argument du troisième groupe : microscopie optique standard et sur coupes en résine époxy.

On se trouve alors bien au dessus de la limite minimale fixée dans notre protocole.

Quoi qu'il en soit les cellules étudiées ne peuvent être ni des cellules de Langerhans, ni des mastocytes, ni des fibroblastes, ni des lymphocytes T, ni même des lymphocytes B (phosphatase acide, lysosomes) et ne peuvent appartenir à la lignée myéloïde. Leur nature histiocyttaire paraît donc certaine.

G - ARGUMENTS EN FAVEUR DE LA MALIGNITE :

Comme nous l'avons dit les critères de définition de la malignité histiocytaire ne sont pas très tranchés et peuvent être pris en défaut par l'évolution.

Il existe cependant certains arguments qui nous font opter pour une malignité probable (au moins locale) des histiocytes du cas rapporté :

- . l'aspect clinique de la tumeur, infiltrante et d'évolution extrêmement rapide,
- . la prolifération cellulaire dermique massive, l'infiltrat étant très dense, monotypique et invasif,
- . l'existence d'assez nombreuses mitoses, traduisant un dérèglement profond des fonctions d'une cellule normalement inapte à se diviser,
- . enfin la présence de très nombreux corps multivésiculaires qui sont en nombre important dans les cellules néoplasiques et qui sont rapportés dans des tumeurs histiocytaires malignes.

Il paraît cependant probable que ces histiocytes malins sont relativement matures, voire activés, comme peuvent en témoigner la négativité persistante de la peroxydase endogène (en faveur de la différenciation), la richesse en organites cytoplasmiques et peut-être les stigmates de macrophagie.

H - EN SOMME :

Il apparaît à la lumière des notions rapportées dans ce chapitre que les cellules impliquées dans la tumeur que nous rapportons

- . sont de nature histiocytaire,
- . sont de malignité probable, au moins locale.

Il est dès lors possible d'envisager l'étude de ce type de tumeur histiocytaire et de préciser sa situation nosologique au sein de la pathologie histiocytaire cutanée et des hémato-dermies en général.

CHAPITRE 3 :

LA PATHOLOGIE HISTIOCYTAIRE CUTANEE

Il s'agit d'un des chapitres les plus complexes et confus de la dermatologie (55) (239) puisqu'il mêle des situations pathologiques diverses (maladies métaboliques, affections systémiques...), des concepts anciens ("réticuloses"...) ou en pleine évolution (lymphomes malins non hodgkiniens...), des spécialités différentes (pédiatrie, hématologie...), des discussions pathogéniques et enfin de nombreux problèmes terminologiques. En effet la multiplicité des écoles et des classifications anatomopathologiques rend presque illusoire l'étude synthétique de la pathologie histiomonocytaire. C'est ainsi qu'"une même affection peut recevoir cinq ou six dénominations différentes..." (87).

Nous subdiviserons ce chapitre en trois parties dont le caractère forcément un peu schématique (et peut-être arbitraire) nous paraît posséder l'avantage de la simplicité :

- pathologie histiocytaire réactionnelle,
- affections histiocytaires systémiques ou généralisées avec localisations cutanées éventuelles,
- affections histiocytaires essentiellement cutanées (ou à point de départ cutané), groupe lui-même subdivisé en 2 sous-groupes : les affections bénignes et les affections malignes.

Nous ne ferons que rappeler les grands traits cliniques et para-cliniques de ces diverses affections en abordant au fur et à mesure les problèmes posés. Nous ne reviendrons par ailleurs pas sur la pathologie histiocytaire fonctionnelle déjà envisagée dans le chapitre précédent.

Soulignons aussi d'emblée que certaines de ces affections sont considérées comme étant histiocytaires sans que cette origine soit formellement démontrée, et que bien souvent leur pathogénie demeure imprécise.

Enfin insistons à nouveau sur un problème terminologique dont nous reparlerons souvent : nombre de ces affections restent affublées du qualificatif "réticulo" inséparable du terme histiocyte alors que nous avons vu que ce terme n'a scientifiquement plus de raison d'être.

I - PATHOLOGIE HISTIOCYTAIRE REACTIONNELLE.

Le "primum movens" de ce groupe concerne soit un dysfonctionnement métabolique général (concernant en général les lipides et leur famille) soit un processus inflammatoire chronique. La prolifération d'histiocytes n'est donc que réactionnelle du fait même du rôle de ces cellules qui ne sont donc pas à proprement parler pathologiques.

A - PROLIFERATIONS HISTIOCYTAIRES ASSOCIEES A UN DESORDRE METABOLIQUE.

Il existe alors soit un excès de produit métabolique soit une substance anormale pouvant concerner l'ensemble de l'organisme ou plus particulièrement la peau. De nombreuses affections peuvent ainsi être en cause.

Nous suivrons en partie la classification de LEVER (145).

1) Lipidoses systémiques avec valeurs anormales des lipides sériques :

Selon leur type (classification de FREDERICKSON ou de DE GENNES) les hyperlipémies primitives ou acquises (diabète, cirrhose biliaire primitive ...) peuvent s'accompagner de xanthomes papuleux, éruptifs, tubéreux ou nodulaires, de xanthomes tendineux ou de xanthelasma. Ces lésions contiennent des histiocytes spumeux secondaires à la phagocytose des gouttelettes lipidiques et quelques cellules de Touton (50) (145). Remarquons que xanthomes et xanthogranulomes peuvent se voir dans d'autres pathologies : mycosis fongoïde, "réticulose" actinique, myélome, paraprotéïnémie ... (50) (271). Leur pathogénie n'en est alors pas toujours claire.

2) Lipidoses avec surcharge tissulaire (erreurs innées du métabolisme) :

a) Sphingolipidoses : S'il n'existe que peu de lésions dans les maladies de NIEMAN-PICK et de GAUCHER, il en existe très souvent dans la maladie de FABRY (angio-keratoma corporis diffusum) dans lesquelles on observe des histiocytes spumeux (145).

b) Maladie de FARBER (lipogranulomatose disséminée) : On observe des granulomes cutanés formés de cellules spumeuses, d'histiocytes granuleux et de cellules inflammatoires (50) (145).

c) Gangliosidose généralisée de NORMANN-LANDING : Le cytoplasme histiocytaire est homogène ou vacuolisé (50).

d) Maladie de TANGIER : Des papules cutanées peuvent s'observer avec des dépôts lipidiques dans des histiocytes spumeux et en dehors.

3) Lipidoses à prédominance cutanée (xanthomatoses normolipémiques) :

a) Xanthome plan diffus normolipémique (xanthelasma généralisé) : Dans cette affection rarissime faite de taches ou de larges placards jaunes orangés mal limités on retrouve essentiellement des cellules spumeuses macrophagiques dans les lésions avec plus inconstamment des histiocytes et des lymphocytes normaux (145) (205). L'évolution se fait vers la persistance indéfinie ou la régression avec anétodermie résiduelle parfois.

b) Xanthogranulome juvénile (naevo-xantho-endothéliome) : Cette affection micropapuleuse évoluant par poussées le plus souvent chez le nourrisson était autrefois considérée comme une maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN cutanée pure. En fait la présence d'histiocytes sans enclaves lipidiques au début puis devenant spumeux, de lymphocytes, de polynucléaires éosinophiles et de cellules géantes de Touton avec une couronne régulière de noyaux quasi pathognomonique (205) font opter pour une lipidose cutanée d'autant qu'il n'existe pas de granules de Langerhans dans les histiocytes (145). L'évolution est favorable avec séquelles anétodermiques fréquentes.

c) Xanthélasma des paupières, xanthomes éruptifs : Ils peuvent se voir isolés, sans hyperlipémie.

d) Xanthomatose disséminée : La rare xanthomatose cutanéomuqueuse normolipémique de MONTGOMERY (1938) débute chez le sujet jeune (5 à 25 ans), le plus souvent masculin, par des papules jaunâtres multiples pouvant confluer et prédominant aux plis de flexion. Il existe souvent une atteinte muqueuse, parfois très grave (voies aériennes supérieures), et une fois sur deux un diabète insipide ayant pu faire là aussi discuter ses rapports avec l'histiocytosis X. On observe au début une prolifération histiocytaire dermique sans

accumulation lipidique (205) puis une xanthomisation secondaire. L'évolution est en général régressive après une phase de stabilisation.

On en rapproche la xanthosidérohistiocytose de l'adulte dont l'évolution est volontiers plus sévère (239).

4) Le syndrome des histiocytes bleus :

Ce syndrome rare se divise en 2 types selon la survenue : soit héréditaire, soit secondaire à diverses affections (NIEMANN-PICK, maladie de HURLER, leucémies...). Dans ce deuxième cas il ne s'agirait que d'un épiphénomène.

La caractéristique est représentée par la présence de nombreux histiocytes contenant des granulations bleu-marine après coloration au May-Grunwald-Giemsa. Ceux-ci se rencontrent surtout dans la moelle, le foie et la rate qui sont les plus souvent atteints (190) (225).

On observe en microscopie électronique la présence de corps lamellaires (figures myélinoides), de matériel hétérogène et d'enclaves phagocytaires dans le cytoplasme.

Cette affection, au moins dans sa forme héréditaire, pourrait se rapprocher des glycolipidoses ou des mucopolysaccharidoses puisqu'il existe un excès de phospho et de glycosphingolipides dans les histiocytes bleus.

Les cas d'infiltration cutanée par ces cellules sont exceptionnels (50).

5) Autres affections plus discutables dans ce groupe :

Certains auteurs comme LEVER (145) font entrer dans ce chapitre plusieurs affections qu'il nous semble préférable d'inclure dans d'autres groupes, du fait de l'incertitude pathogénique les concernant.

Ainsi en est-il des histiocytosis X, de la réticulohistiocytose multicentrique de CARO et SENEAR, du granulome réticulohistiocytaire de la tête, de l'histiocytome éruptif généralisé.

B - PROLIFERATIONS HISTIOCYTAIRES ASSOCIEES A UN PROCESSUS INFLAMMATOIRE.

Les histiocytes sont activement présents dans tous les processus inflammatoires cutanés aigus ou chroniques du fait même de leurs fonctions.

Ils prédominent cependant dans les états inflammatoires chroniques où l'aspect histologique devient alors volontiers granulomateux. C'est ainsi le cas de la tuberculose, de la sarcoïdose, de la lèpre, des affections fongiques, des granulomes à corps étranger, de la dermatomyosite, etc...

On retrouvera alors, outre des histiocytes normaux, les deux types de cellules en dérivant : cellules épithélioïdes et cellules géantes.

Toutefois ces proliférations histiocytaires secondaires à des causes bien définies demeurent à la limite de la pathologie histiocyttaire (50).

II - AFFECTIONS HISTIOCYTAIRES GENERALISEES OU SYSTEMIQUES (AVEC LOCALISATIONS CUTANEEES EVENTUELLES).

Ce groupe concerne des affections le plus souvent malignes dans lesquelles l'atteinte histiocyttaire cutanée n'est généralement qu'accessoire, voire inconstante, et s'associe de toute façon à des localisations extra-cutanées (en particulier hématologiques ou lymphoïdes).

A - L'HISTIOCYTOSE MALIGNE.

Connue depuis 1939 (SCOTT et ROBB-SMITH) sous le terme "histiocytic medullary reticulosis" puis divers synonymes, l'histiocytose maligne a été rebaptisée ainsi par BYRNE et RAPPAPORT en 1966.

1) Rappel clinique :

Cette maladie de l'adulte jeune (deux tiers des cas avant 40 ans) se caractérise schématiquement par la présence de fièvre, d'une altération de l'état général et d'adénopathies associées à une hépatosplénomégalie, un ictère, un purpura et une pancytopénie (1). L'étude ganglionnaire, médullaire ou des autres organes envahis met en évidence une prolifération cellulaire respectant partiellement l'architecture. Ces cellules sont identifiables comme étant des histiocytes d'après leurs récepteurs de membrane, un aspect ultrastructural typique et une importante érythrophagocytose (184), mais aussi du fait de leur activité enzymatique marquée (estérases non spécifiques, phosphatase acide) (141) et de la phagocytose du latex (203).

L'évolution est rapidement fatale, parfois leucémique, mais diverses formes cliniques, paracliniques ou évolutives peuvent se rencontrer (208).

2) Les atteintes cutanées :

a) Description clinique : Des manifestations cutanées sont décrites dans environ 10 % des cas (1) (43) (86) (184). Les lésions se présentent sous forme de nodules hypodermiques de taille variable, durs et mal limités. Plus rarement il s'agit d'une éruption papuleuse saillante ou de placards infiltrés pouvant atteindre une grande dimension. Ces différents éléments peuvent parfois s'associer (43). Le siège en est le plus souvent le tronc puis les membres et enfin la tête. L'évolution se fait en général d'un seul tenant vers l'aggravation avec coalescence et nécrose de certains éléments mais peut être régressive sous radiothérapie.

b) Histologie :

. La microscopie optique révèle un infiltrat très dense, le plus souvent nodulaire, de topographie essentiellement profonde (derme moyen, profond et hypoderme). L'infiltrat est formé en grande majorité de grandes cellules de type histiocytaire dont le caractère malin n'est pas toujours évident et qui présentent des stigmates d'érythrophagocytose dans 1/3 des cas (43) (86).

. La microscopie électronique (184) retrouve les aspects ultrastructuraux classiques de l'histiocyte ainsi que l'érythrophagocytose et confirme l'absence de granules de Langerhans, tout comme dans les autres localisations de la maladie.

c) Examens complémentaires : La nature histiocytaire sera formellement démontrée par l'étude enzymologique et immunologique. Celle-ci a rarement été réalisée au niveau des lésions cutanées (43).

3) Commentaires :

La présence de lésions cutanées ne semble pas modifier le pronostic général de la maladie qui reste de toute façon très sombre à court terme malgré la polychimiothérapie (43).

Une forme cutanée isolée (éruption nodulaire, papulaire ou en placards) d'évolution volontiers lente et longtemps purement cutanée est cependant décrite (43) (191).

De même des formes ganglionnaires isolées d'histiocytose maligne ont également été rapportées (29) ainsi que des formes exclusivement spléniques (264) entrant alors souvent dans le groupe des lymphomes malins.

Enfin une variante sarcomateuse à type de tumeurs médiastinales et sous-cutanées a aussi été décrite (268).

B - LE SYNDROME HEMOPHAGOCYTAIRE.

Bien qu'il soit en partie réactionnel nous avons choisi de placer le syndrome hémophagocytaire ("hemophagocytic syndrome") dans ce chapitre du fait des possibilités de confusion existant avec l'histiocytose maligne.

Une publication récente (201) récapitule à partir de 19 cas les caractéristiques de cette affection rare.

Les signes cliniques se rapprochent de l'histiocytose maligne : la fièvre, les anomalies des fonctions hépatiques et de la coagulation, la cytopénie sanguine sont constantes ; l'hépatosplénomégalie, les adénopathies, les infiltrats pulmonaires et les rashs cutanés sont fréquents.

Les prélèvements biopsiques (ganglions, moelle) objectivent une hyperplasie histiocytaire avec hémophagocytose très marquée ainsi qu'une diminution de la granulo et de l'érythropoïèse médullaires.

Il existe cependant plusieurs points distinctifs de l'histiocytose maligne :

- les histiocytes sont matures, sans critères de malignité,
- la plupart des patients sont sous traitement immunosuppresseur pour leucose aigüe ou transplantation rénale,
- il existe dans 3/4 des cas une infection virale concomitante, généralement de type herpétique,
- l'évolution est réversible et favorable avec l'arrêt du traitement immunosuppresseur et un traitement symptomatique.

Cette affection se distingue donc nettement de l'histiocytose maligne et n'est probablement que secondaire à l'immunosuppression et à la virose.

C - LE GROUPE DES HISTIOCYTOSIS X.

Si nous avons choisi d'inclure les histiocytosis X dans ce groupe malgré leur polymorphisme c'est essentiellement du fait des caractéristiques de la forme majeure (maladie de LETTERER-SIWE) qui se rapproche de l'histiocytose maligne. Rappelons d'ailleurs que certains auteurs (145) rangent ces affections parmi les lipidoses.

L'unité des trois formes principales d'histiocytosis X réside en la présence dans le cytoplasme des cellules tumorales de corpuscules identiques à ceux rencontrés dans la cellule de Langerhans, le problème de la nature des cellules proliférantes restant ainsi posé (cf chapitre 2).

La plupart des auteurs semblent d'accord pour réunir sous l'étiquette d'histiocytosis X les trois affections que nous allons envisager, les considérant à la suite de LICHTENSTEIN comme la variante d'un même processus morbide d'origine inconnue (143).

1) La maladie de LETTERER-SIWE :

a) Clinique : C'est la forme la plus grave des histiocytosis X, survenant chez le jeune enfant. Les signes habituels sont représentés par fièvre, anémie, hépatosplénomégalie, adénopathies et infiltrats pulmonaires. Des lésions osseuses, craniennes en particulier, sont fréquentes. Dans la plupart des cas on observe également des lésions cutanées et muqueuses. Elles consistent habituellement en des pétéchies et des papules envahissant surtout cuir chevelu, visage, tronc. Parfois elles prennent l'aspect de multiples papules brunâtres, squameuses ou crouteuses. Les lésions des plis simulant un intertrigo sont fréquentes. L'évolution est souvent fatale en quelques mois.

b) Histopathologie (21) (145) : Il existe un infiltrat dermique essentiellement superficiel (à la différence de l'histiocytose maligne), envahissant parfois partiellement l'épiderme (épidermotropisme) presque exclusivement constitué par des cellules d'allure histiocytaire à noyau encoché. Quelques lymphocytes et polynucléaires éosinophiles peuvent être présents ainsi que des globules rouges. Certains histiocytes prennent parfois un aspect spumeux et dans les lésions anciennes quelques cellules géantes indiquent

une transition vers une réaction granulomateuse plus spécifique des deux autres formes. On peut ainsi décrire une forme proliférative, une forme granulomateuse et une forme xanthomateuse.

Des lésions identiques s'observent dans les organes atteints (rate, foie, ganglions, poumons, os ...).

c) Microscopie électronique : Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent la moitié environ des cellules supposées histiocytaires présentes dans les lésions cutanées ou viscérales contiennent des organites similaires aux granules de Langerhans, ou corps X (145).

Les cellules spumeuses sont également de type histiocytaire, contenant de nombreuses vacuoles lipidiques entourées de lysosomes dont le pouvoir de dégradation pourrait être diminué (145).

d) Etude enzymologique : La présence de critères ultrastructuraux quasi pathognomoniques fait que rares sont les travaux faisant état d'une étude immuno-enzymologique. BURG et BRAUN-FALCO (32) rapportent cependant une positivité (peu intense) des réactions de la phosphatase acide et des estérases non spécifiques.

2) La maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN :

a) Clinique : Cette affection survient dans l'enfance et se définit par la triade classique : diabète insipide, exophtalmie, multiples lacunes osseuses (os temporal en particulier). Cependant un de ces symptômes peut être absent et d'autres lésions peuvent se voir (foie, rate, ganglions ...).

Des lésions cutanées s'observent dans 1/3 des cas. Le plus habituellement elles prennent l'aspect des papules décrites dans la maladie de LETTERER-SIWE. Parfois ce sont des plaques infiltrées voire ulcérées de la région anogénitale, orale ou des creux axillaires, également retrouvées dans le granulome éosinophile.

Une autre forme associe de nombreux petits xanthomes jaunâtres du visage, du cou et des faces latérales du cou (xanthoma disseminatum) à un diabète insipide mais nous avons vu que ses rapports avec l'histiocytosis X ne sont pas certains.

Enfin, rarement, des aspects très proches cliniquement et histologiquement du xanthogranulome juvénile peuvent s'observer (145). Ces deux dernières formes sont souvent bénignes.

L'évolution est chronique, s'étendant en général sur des années. La mortalité est cependant de 30 % environ sans traitement, en particulier dans les formes les plus disséminées.

b) Histopathologie (145) : Elle varie selon le type des lésions :

- . réaction proliférative dans les papules, proche de celle de la maladie de LETTERER-SIWE,

- . réaction granulomateuse dans les plaques infiltrées (et parfois dans les papules) avec aggrégats histiocytaires, cellules géantes mais en général sans cellules spumeuses. On observe fréquemment des polynucléaires éosinophiles et parfois des neutrophiles, des lymphocytes et des globules rouges. Cet aspect se retrouve aussi dans les lésions de la post-hypophyse, de l'hypothalamus et des os,

- . réaction xanthomateuse dans le xanthoma disseminatum ou les xanthogranulomes, avec de nombreuses cellules spumeuses et des cellules géantes le plus souvent de type corps étranger, parfois de type Touton.

c) Microscopie électronique : On retrouve les mêmes aspects que dans la maladie de LETTERER-SIWE.

3) Le granulome éosinophile :

a) Clinique : Le granulome éosinophile représente la troisième et la moins sévère des maladies de ce groupe, atteignant plus volontiers l'adolescent ou l'adulte.

Les lésions sont soit uniques, soit en petit nombre, touchant avec prédilection les os et plus rarement la peau, la muqueuse buccale ou la région hypothalamique (diabète insipide).

Les lésions cutanées peuvent être de deux types, parfois associés : éruption extensive de papules incrustées, comme dans les deux affections précédentes, ou plaques infiltrées du type rencontré dans la maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN (granulome éosinophile périonifical).

L'évolution reste en général localisée et bénigne.

b) Histopathologie (145) : Selon le type de lésions, l'aspect histologique sera de type prolifératif ou granulomateux, ce deuxième type étant habituel dans les lésions osseuses.

c) Microscopie électronique : L'étude ultrastructurale retrouve les "corps X" dans 50 % environ des cellules tumorales d'aspect histiocytaire.

4) Commentaires :

La formation de cellules spumeuses (lipidisation) est limitée aux os, à la peau et à la dure-mère et pourrait traduire un trouble enzymatique intrahistiocytaire (145).

Il existe des formes très localisées d'histiocytosis X (pulmonaires par exemple) (187) et des formes tumorales mais généralement multiples (168).

De même il existe des formes frontières entre les trois affections tout comme des formes de l'adulte.

Du point de vue histologique les cellules sont cytologiquement bénignes et l'aspect est souvent plus de type inflammatoire que néoplasique. La présence de cellules géantes et d'éosinophiles s'associerait à un meilleur pronostic (64). Beaucoup d'auteurs s'interrogent d'ailleurs sur l'authenticité de la malignité de ces affections et sur une possible origine infectieuse, en soulignant l'éventualité de régressions spontanées.

Enfin la nature histiocytaire de la prolifération et l'origine des "corps X" demeurent très discutées. Nous avons déjà envisagé dans le chapitre précédent les problèmes posés par histiocyte et cellule de Langerhans et leur proche parenté. Et il reste probable que la cellule de l'histiocytosis X emprunte à l'une et à l'autre et qu'elle appartient au système des phagocytes mononucléés.

D - LES MANIFESTATIONS CUTANÉES DES LEUCEMIES DE LA LIGNEE HISTIO-MONOCYTAIRE.

Bien que n'étant pas à proprement parler histiocytaires, des lésions cutanées peuvent s'observer lors des leucémies touchant les précurseurs de l'histiocyte. Il nous a donc paru intéressant de les envisager brièvement.

1) Données cliniques :

Des lésions cutanées se rencontrent dans 3/4 environ des leucémies monocytaires, myélomonocytaires et monoblastiques. Elles se présentent comme des éléments papulaires ou nodulaires, isolés ou groupés en placards, rouges ou pourpres, sans douleur ni prurit (16).

2) Données paracliniques :

Les biopsies montrent une prolifération monomorphe de cellules morphologiquement proches des monocytes et des histiocytes (35). L'identification du type cellulaire en cause n'est cependant pas toujours aisée sur les données morphologiques et bien souvent ce seront les techniques histo-enzymologiques (moelle ou peau) qui y contribueront.

La positivité des estérases de type α -naphtyl-acétate estérase (α NAE) et naphтол-AS-D-acétate estérase (NASDAE), sensible au fluorure de sodium, représente un argument diagnostique important dans les formes monocytaires ou monoblastiques, de même que la phosphatase acide (33) (34). On observe aussi une nette élévation du lysozyme sanguin et urinaire dans les formes myélomonocytaires et monocytaires (16) (35) (55).

Dans les formes myélomonocytaires (dont nous avons vu une possible explication chapitre 2, II, B, 1, a) il paraît possible de différencier la double population par la positivité de l' α NAE et de la NASDAE dans la lignée monocyttaire et de la NASDCAE (naphтол-AS-D-chloroacétate estérase) dans la lignée granulocytaire (16).

Enfin la microscopie électronique permet de retrouver des stigmates de phagocytose (35).

3) Lésions cutanées inaugurales :

Il faut remarquer que les lésions cutanées peuvent inaugurer la scène clinique (35) prenant parfois un aspect de tumeurs ulcérées. Ces formes ont souvent été étiquetées à tort comme des "réticuloses malignes", des "réticulosarcomes" (GOTTRON), confirmant la nécessité actuelle des investigations immunocytologiques, enzymologiques et ultrastructurales pour démembrer les "ex-réticuloses" en affections de type lymphocytaire ou histiomonocytaire (35).

4) Pronostic :

Rappelons enfin le très mauvais pronostic global de ces affections avec ou sans lésions cutanées.

5) Cas particulier : métaplasie monocytaire de la peau :

En marge de ce groupe du fait de son étiologie signalons à titre de curiosité un cas apparemment unique rapporté par JEUNE et coll. (123).

Un patient présentant une myélofibrose primitive confirmée par la biopsie médullaire et le splénogramme développe des lésions érythémato-papuleuses cutanées diffuses et prurigineuses.

La microscopie optique objective un infiltrat dermique fait de cellules à tous les stades de maturation et la microscopie électronique confirme une métaplasie myéloïde cutanée prédominant sur la lignée monocytaire, en particulier au stade promonocytaire.

On peut ainsi assimiler cette observation à une affection systémique (mais non histiocytaire) avec atteinte cutanée secondaire par des cellules de la lignée histiomonocytaire.

E - LES LYMPHOMES HISTIOCYTAIRES "VRAIS".

L'étude de ce groupe d'une très grande complexité suppose une mise au point préalable sur le chapitre encore bien mouvant et discuté des lymphomes malins non hodgkiniens, tant les problèmes de classification et de terminologie conditionnent la compréhension (et la définition) des lymphomes histiocytaires dits "vrais". Il va de soi que cette mise au point ne se veut ni complète ni détaillée mais une simple approche des difficultés rencontrées dans l'étude de la pathologie histiocytaire.

1) Définition :

Les lymphomes malins peuvent être définis comme des affections prolifératives malignes des systèmes lymphoplasmocytaire et, par extension, histiomonocytaire, initialement localisées à un tissu lymphoïde périphérique, en général (76 %) un ganglion (159) (160). Cette définition et ce terme, avant tout anglosaxons, correspondent aux hématosarcomes français (lympho et "réticulo" sarcomes) (81). On peut considérer les lymphomes malins comme des néoplasmes du système immunitaire, localisés au début puis disséminés, faits de cellules défectueuses dérégulées ou bloquées (153) (192).

On oppose classiquement les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) à la maladie de HODGKIN du fait du caractère monomorphe (ou monotypique) de ceux-ci (145). On les oppose aussi aux leucémies, d'emblée disséminées lorsqu'on les détecte (192). Il faut toutefois noter que certains LMNH sont susceptibles de s'accompagner d'un passage de cellules malignes dans le sang : leucosarcomatose d'emblée ou évolution leucosique terminale (78) (160). C'est à ce titre que certains assimilent parfois aux LMNH certains types de leucoses telles les leucémies lymphoïdes chroniques, souvent localisées à leur début (163).

2) Caractères cliniques et histologiques :

a) Point de départ : Le point de départ est habituellement ganglionnaire (56) et l'architecture ganglionnaire est rapidement effacée par une prolifération "monotone" (145).

Dans 24 % des cas le début est extraganglionnaire (100) : amygdales, nasopharynx, tractus digestif, rate, foie, os et beaucoup plus rarement peau, gonades, cerveau (56). L'évolution se fait alors généralement vers une extension avec localisations à distance, dans les tissus lymphoïdes surtout, parfois la moelle et plus rarement divers organes dont la peau.

b) Les lésions cutanées : L'atteinte cutanée secondaire au cours des LMNH est estimée à 7 % des cas (229) et le point de départ est apparemment cutané dans 1,2 % des cas (stade I_{EN}) (100). Mais dans ce deuxième cas, lymphographie ou laparotomie retrouvent souvent une atteinte ganglionnaire d'emblée posant le problème d'un véritable point de départ cutané des LMNH (145) (149) (230). Il est d'ailleurs permis de mettre en doute cette éventualité puisque "le derme ne possède pas de tissu lymphoïde organisé" (131).

Cette atteinte cutanée se traduit cliniquement par des lésions en général multiples, nodules ou placards, pouvant s'étendre et s'ulcérer. Les formes localisées seraient d'ailleurs de meilleur pronostic (131) (199).

Du point de vue histologique on observe le plus souvent (145) soit de larges masses tumorales s'étendant du derme profond aux tissus sous-cutanés soit de petits amas cellulaires très denses distribués dans le derme et le tissu sous-cutané. Dans les deux cas on note fréquemment des mitoses volontiers "atypiques" et le caractère assez bien limité des lésions à leur périphérie. Il existe aussi souvent des cellules indépendantes qui s'insinuent "en file indienne" entre les faisceaux de collagène, ce fait n'étant toutefois pas spécifique des LMNH.

3) Classifications :

a) Classification de RAPPAPORT : GALL et RAPPAPORT en 1956 puis en 1966 (191) établissent une première classification des LMNH qui fait date, principalement fondée sur des critères architecturaux (nodulaires ou diffus) et cytologiques : lymphocytic lymphoma poorly differentiated, lymphocytic lymphoma well differentiated, histiocytic lymphoma (ou reticulum cell sarcoma), mixed lymphoma (lymphocytic and histiocytic), undifferentiated, unclassified.

Les formes nodulaires sont habituellement limitées aux ganglions et à la rate (origine folliculaire) et sont considérées comme des formes de début de meilleur pronostic (145).

b) Evolution des conceptions : Assez rapidement, avec l'avènement des nouvelles techniques d'identification cellulaire (cf chapitre 2), il s'avère que la véritable nature des cellules malignes est souvent en contradiction avec la terminologie de RAPPAPORT dont les groupes deviennent hétérogènes (152) et inappropriés (163).

C'est ainsi par exemple qu'une meilleure connaissance de la transformation immunoblastique des lymphocytes (78) aboutit à la mise en évidence que la plupart des "histiocytic lymphomas" sont d'origine lymphocytaire, le plus souvent B (92) (128) (141) (142) (145) (152) (153) (164).

c) Classification de LUKES-COLLINS : A partir des méthodes nouvelles, immunocytologiques surtout, LUKES et COLLINS proposent en 1974 une nouvelle classification (151), révisée en 1977, essentiellement fondée sur la véritable nature des cellules en cause mais tenant également compte de

l'aspect indenté ou non du noyau (clivé ou non), de la taille des cellules, de leur origine (centroblastique), de leur stade de maturation (immuno-blastique), du caractère nodulaire (en général de nature folliculaire) ou diffus de la prolifération (152) (tableau n° VI).

Il apparaît alors que les "lymphomes histiocytaires vrais" dûment authentifiés représentent un groupe d'une grande rareté, moins de 1 % des LMNH (152) (153).

Cette classification demeure cependant sujette à critiques par certains auteurs du fait des techniques cytochimiques et enzymologiques sophistiquées que suppose cette approche fonctionnelle des LMNH, du fait du groupe à cellules U qui paraît inhomogène, du fait aussi d'une valeur pronostique discutable des sous-groupes (163) (164). Des corrélations avec la classification de RAPPAPORT sont d'ailleurs proposées (164),

d) Classifications voisines : A la même époque ou plus tard apparaissent en particulier du fait des difficultés d'identification cellulaire, d'autres classifications qui se recoupent souvent et qui par leur multiplicité ne facilitent pas les études comparatives (81) (163),

Trois d'entre elles ont plus de similitudes que de différences avec des deux précédentes (163). Ce sont la classification de DORFMAN (1974), celle des anglais BENNETT, FARRER-BROWN et HENRY (1974) et celle de la World Health Organization (1975). Notons que cette dernière utilise les termes de "lymphosarcome" et de "réticulosarcome", ce dernier étant assimilé au "lymphome histiocytaire vrai".

e) Classification de KIEL : L'école de KIEL (K. LENNERT) propose une classification très nouvelle en 1974 (142) revue en 1978 (141) utilisant une terminologie différente (81) et avant tout fondée sur des critères cytologiques (163) (tableau n° VII). De même que celle de LUKES-COLLINS, cette classification n'attribue pas de valeur pronostique au caractère folliculaire ou diffus mais utilise les termes de basse ou de haute malignité. Elle se distingue en outre par l'intégration des leucémies.

Il est intéressant de constater que LENNERT et MOHRI (141) proposent une catégorie de "réticulosarcomes" comme la WHO. S'il paraît licite de regretter à nouveau l'utilisation de ce terme il faut aussi remarquer

. LYMPHOMES A CELLULES T = 20 % du total

(en général diffus)

- petits lymphocytes
- lymphocytes convolutés
- cellule de Sézary - mycosis fongoïde
- sarcome immunoblastique
- "lymphome de LENNERT" (avec cellules épithélioïdes)

. LYMPHOMES A CELLULES B = 65 % du total

- petits lymphocytes : 20 % du total
(= leucémie lymphoïde chronique)
- lymphocytes plasmacytoïdes
- cellules centrofolliculaires : 30 % du total
(folliculaires ou diffus, avec ou sans sclérose)
 - { à petites cellules clivées (encochées)
 - { à grandes cellules clivées
 - { à petites cellules non clivées (transformées)
 - { à grandes cellules non clivées
- sarcome immunoblastique
- tricholeucocytes

. LYMPHOMES HISTIOCYTAIRES = 0,3-1 % du total

. LYMPHOMES A CELLULES U ("undefined") = 15 % du total

Tableau n° VI : Classification de LUKES-COLLINS (151) (152) (153)

. LOW-GRADE MALIGNANCY :

- ML Lymphocytic : B chronic lymphoid leukemia, T chronic lymphoid leukemia, hairy cell leukemia, mycosis fungoides and Sezary syndrome
- ML Lymphoplasmacytic - Lymphoplasmacytoïd (LP immunocytoma) : lymphoplasmacytic, lymphoplasmacytoïd and polymorphic subtypes
- ML Plasmacytic
- ML Centrocytic : small-cell (< 6,5 mm) and large-cell (> 6,5 mm) subtypes
- ML Centroblastic - Centrocytic (follicular, follicular and diffuse, diffuse) : small-cell (< 8 mm) and large-cell (> 8 mm) subtypes

. HIGH-GRADE MALIGNANCY :

- ML Centroblastic :
 - primary : monomorphic (pure) and polymorphic subtypes
 - secondary : purely centroblastic, immunoblastic and large anaplastic centrocytic variants
- ML Lymphoblastic :
 - B lymphoblastic lymphoma : BURKITT or non-BURKITT types
 - T lymphoblastic lymphoma : convoluted cell type, without convoluted nuclei
 - Unclassified, including null-lymphoblastic lymphomas
- ML Immunoblastic :
 - Immunoblastic with plasmablastic or plasmacytic differentiation (B-cell)
 - Purely immunoblastic without plasmablastic or plasmacytic differentiation (B or T-cell origin)
- True Reticulosarcomas (?)

Tableau n° VII : Classification de KIEL 1978 (141)

les six groupes théoriques d'affections postulés dans ce cadre par LENNERT :

- "sarcoma of histiocytic reticulum cells" dont les cellules ont une activité phosphatase acide et estérasique très positive et qui correspond aux "lymphomes histiocytaires vrais",

- "sarcoma of fibroblastic reticulum cells" dont on ne saisit pas la place dans les LMNH, les sarcomes fibroblastiques nous paraissant devoir entrer dans le groupe des tumeurs conjonctives (78),

- "sarcoma of dendritic reticulum cells",

- "sarcoma of interdigitating cells", ces deux derniers types correspondant donc aux cellules ramifiées probablement dérivées du monocyte,

- "sarcoma of sinus endothelial cells",

- "malignant neoplasms of monocytes and their derivatives", dont on peut se demander à quel type de cellules correspond ce groupe.

Il faut d'ailleurs remarquer que ces cinq derniers groupes ne sont que postulés par LENNERT n'ayant pour l'instant pu être authentifiés.

Signalons enfin que LENNERT a décrit en 1968 un lymphome malin avec un contenu élevé en histiocytes épithélioïdes ("lymphome de LENNERT") considéré par certains comme une entité clinicopathologique distincte (130).

f) Autres classifications : Certains auteurs estimant ces classifications difficilement utilisables en pratique ont pu proposer les bases d'une nouvelle classification, sorte de compromis entre les trois principales (163). Et il est probable que d'autres types de classifications synthétiques empruntant aux unes et aux autres devraient prochainement voir le jour dans un but d'harmonisation des séries et des langages.

Rappelons enfin quelques classifications d'origine française : MATHE et SEMAN (161), DIEBOLD (78) et BRYON, à Lyon (30).

4) Les lymphomes histiocytaires "vrais" :

Ce long préambule nous amène donc à discuter les lymphomes histiocytaires "vrais" et leurs éventuelles localisations cutanées.

a) Problèmes terminologiques : L'adjonction du qualificatif "vrai" est rendue nécessaire par la fréquence de la nature lymphocytaire B des "histiocytic lymphomas" de RAPPAPORT.

Par ailleurs le terme "lymphome" histiocytaire peut sembler paradoxal et certains auteurs, contre l'usage qui a consacré ce terme, estiment que l'appellation "lymphome" devrait être réservée aux seules proliférations lymphoplasmocytaires (268) (cf chapitre 4).

Enfin, si l'on s'en réfère aux diverses classifications envisagées et aux problèmes terminologiques qu'elles impliquent, les lymphomes histiocytaires "vrais" pourraient correspondre aux lymphomes histiocytaires de LUKES-COLLINS, aux réticulosarcomes de la WHO et aux sarcomes à cellules réticulaires histiocytaires de LENNERT.

b) Caractéristiques générales : Ce type de LMNH apparaît très rare: un cas sur 299 (153) et quatre sur 324 (152) dans deux séries de LUKES et coll.. Et si l'on se réfère aux techniques d'identification formelle de l'histiocyte (cf chapitre 2) bien rares sont les publications décrivant de façon détaillée les lymphomes histiocytaires "vrais" (163).

Pour la WHO il s'agit de tumeurs faites de cellules bien limitées s'entourant volontiers de fibres argyrophiles ("réticuline"), dont le cytoplasme est abondant et pâle, le noyau ovale ou indenté et dans lesquelles on met en évidence les estérases non spécifiques et le lysozyme (163). L'architecture ganglionnaire serait rapidement effacée à la différence de l'histiocytose maligne (208).

c) Atteintes cutanées : Ce caractère exceptionnel rend à fortiori encore plus exceptionnelles les atteintes cutanées (50) et nous n'avons pu retrouver aucune publication en faisant état.

Signalons par contre qu'une part non négligeable des lymphomes digestifs pourrait être de nature histiocytaire "vraie" (29).

F - L'HISTIOCYTOSE SINUSALE AVEC LYMPHADENOPATHIE MASSIVE.

Il s'agit d'une affection bénigne touchant le plus souvent les enfants des deux sexes et de cause inconnue.

1) Caractéristiques générales :

Le tableau typique est celui d'une pseudohémopathie maligne (208) avec des adénopathies cervicales bilatérales volontiers volumineuses et

indolores accompagnées de fièvre et d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. D'autres ganglions (axillaires, inguinaux) peuvent être atteints, et surtout les ganglions médiastinaux souvent très volumineux. Enfin des lésions amygdaliennes, orbitaires, respiratoires, osseuses peuvent également se voir.

L'histologie ganglionnaire est caractéristique (246) : il existe une fibrose capsulaire et péri capsulaire marquée et surtout une dilatation considérable des sinus. Ceux-ci sont peuplés de divers types de cellules inflammatoires et surtout de cellules volumineuses d'allure histiocyttaire dont le cytoplasme souvent spumeux contient fréquemment des lymphocytes phagocytés.

L'évolution se fait presque constamment vers une résolution spontanée bien que certaines formes aient pu durer des années. Ce diagnostic est donc d'autant plus important que cette affection peut être confondue avec un lymphome malin, une maladie de Hodgkin et traitée ainsi avec des conséquences désastreuses (246).

2) Manifestations cutanées :

Les manifestations cutanées de l'histiocytose sinusale avec lymphadénopathie massive ont récemment été étudiées par THAWERANI et coll. (246) qui en ont observé dans 10 cas sur 111.

Cliniquement les lésions sont uniques 3 fois sur 10, multiples 7 fois sur 10. Elles sont faites de papules ou de nodules pouvant atteindre 4 cm de diamètre, sans localisation préférentielle (visage, tronc, membres), d'aspect souvent xanthomateux. Leur évolution est en général parallèle à celle de l'affection.

Histologiquement on note un infiltrat dermique dense essentiellement fait d'histiocytes, de plasmocytes et de lymphocytes phagocytés. Une prolifération vasculaire et une fibrose peuvent s'y associer.

Le diagnostic différentiel histologique comprend surtout les "histiocytofibromes", les xanthomes éruptifs, la maladie de TANGIER, le xanthogranulome juvénile, l'histiocytose multicentrique, l'histiocytosis X, la lèpre et la maladie de HODGKIN.

Il faut enfin remarquer que des lésions extraganglionnaires de l'affection peuvent être les seules présentes, en particulier les lésions

cutanées, mais elles concernent généralement plusieurs organes de façon simultanée (orbite, testicules, foie, rate ...).

G - L'HISTIOCYTOSE MULTICENTRIQUE.

1) Introduction :

Cette affection rare décrite en 1952 par CARO et SENEAR (42) sous le terme regrettable de "réticulohistiocytome de la peau" a été rebaptisée par GOLTZ et LAYMON "réticulohistiocytose multicentrique", appellation utilisée par la plupart des auteurs mais dont il faudrait à notre avis supprimer le terme "réticulo". Les problèmes terminologiques de l'histiocytose multicentrique résument d'ailleurs à eux seuls toutes les difficultés d'étude de la pathologie histiocytaire puisque CHEVRANT-BRETON en recense 15 appellations différentes depuis sa description... (48).

La multiplicité possible des atteintes systémiques fait que cette affection mérite sa place dans le groupe des maladies histiocytaires générales malgré la prédominance fréquente de sa symptomatologie dermatologique.

2) Manifestations cliniques :

L'affection touche en général l'adulte jeune et se manifeste le plus souvent par une symptomatologie cutané-articulaire.

a) Signes cutanéomuqueux (48) :

. Les lésions papulonodulaires sont les plus classiquement retrouvées. De petite taille, sombres, elles siègent en général au visage (front, nez, oreille, paupières...) conférant parfois à celui-ci un aspect léonin, aux mains et à la face dorsale des doigts, parfois en myriade sur tout le corps de façon semblable aux histiocytomes éruptifs (241). Il peut exister un prurit féroce.

. Un xanthélasma des paupières, parfois véritable xanthomatose disséminée, se voit moins souvent de même que des xanthomes.

. Enfin des rashes érythémateux polymorphes sont également décrits.

. Il existe en outre des lésions muqueuses une fois sur deux touchant essentiellement les lèvres, puis la sphère ORL.

b) Manifestations ostéoarticulaires (48) : Elles font l'originalité de la maladie. Il s'agit d'une polyarthrite diffuse, souvent sévère et rapidement mutilante, hautement inflammatoire ou froide. La topographie assez symétrique est caractéristique : mains, genoux et poignets surtout, parfois sacroiliaque et vertébrale postérieure.

Ces manifestations diffèrent de celles de la polyarthrite rhumatoïde par leur caractère hautement et précocément destructeur, l'atteinte interphalangienne distale, une sérologie rhumatoïde négative.

Le tableau peut cependant être trompeur : polyarthralgies simples, monoarthrite, signes radiologiques tardifs, facteur rhumatoïde positif...

L'évolution spontanée est très particulière : hautement active pendant 6 à 8 ans, la polyarthrite stagne ensuite avant de se stabiliser définitivement.

c) Autres manifestations viscérales (48) : Inconstantes, elles peuvent être multiples soulignant le caractère systémique de l'histiocytose multicentrique : manifestations musculaires (polymyosite surtout), myo-péricardite, pleurésie (avec granulomes pleuraux spécifiques), atteintes oculaires, troubles neurologiques (parfois sévères), enfin manifestations hématologiques terminales soit association fortuite soit véritable transformation en "lymphome histiocyttaire".

d) Le problème des néoplasies associées (48) : Il avait semblé à certains auteurs que l'histiocytose multicentrique pouvait fréquemment s'associer à des cancers viscéraux divers. En fait, les cas récents ne retrouvent que très peu ce fait et cette affection n'apparaît donc plus comme paranéoplasique, d'autant qu'elle n'est généralement pas influencée par le traitement d'un néoplasme éventuellement associé.

3) Manifestations biologiques :

La biologie retrouve surtout un syndrome inflammatoire important et inconstamment des perturbations lipidiques.

4) Histologie standard :

a) Cutanée : L'aspect typique retrouvé au niveau des lésions cutanées est celui de la "réticulo-histiocytose gigantomégaclaire" :

infiltrat dense dans le derme moyen et profond, plus ou moins bien limité, associant des lymphocytes souvent périphériques et surtout des histiocytes et des cellules géantes "bizarres" à noyaux irréguliers souvent multiples dont le cytoplasme déchiqueté, discrètement éosinophile, est classiquement comparé à du "verre pilé" ("ground glass") (42) (241). Ces cellules géantes peuvent disparaître dans les lésions anciennes posant alors des problèmes diagnostiques en particulier avec l'histiocytome éruptif (en principe plus monomorphe), voir le xanthogranulome (48).

b) Autres organes : La biopsie synoviale ou d'autres organes atteints retrouve des cellules géantes souvent spumeuses ou vacuolisées (48) (241).

5) Microscopie électronique :

On retrouve les critères ultrastructuraux des histiocytes. Ceux-ci et les cellules géantes possèdent un cytoplasme très riche évoquant une hyperactivité métabolique. Des structures myélinoïdes s'observent souvent, ainsi qu'une érythrophagocytose au niveau des synoviales. Dans un cas de DEGOS et coll. (68) des structures vermiformes variées ont pu être notées.

6) Evolution :

Les atteintes articulaires sont en général de mauvais pronostic, se stabilisant au prix de séquelles majeures (état souvent grabataire).

L'évolution cutanée est capricieuse, sans parallélisme avec l'atteinte articulaire : amélioration, stabilisation, poussées, aggravation...

Enfin la survenue de néoplasmes digestifs, de lymphomes ou d'autres atteintes viscérales peut être responsable de la mort.

Le traitement est décevant (antiinflammatoires, corticoïdes, anti-mitotiques, immunosuppresseurs) et vise surtout à réduire l'atteinte articulaire (48).

7) Place nosologique :

La place nosologique de cette affection est difficile à préciser. Elle se rapproche des lésions cutanées de l'histiocytose congénitale régressive d'HASHIMOTO-PRITZKER mais l'atteinte articulaire

n'existe pas dans cette dernière et l'évolution est différente (cf III B).

. Les rapports avec l'histiocytome éruptif généralisé (cf III A) sont également étroits, l'histiocytose multicentrique pouvant prendre l'aspect de celui-ci. Là encore l'atteinte articulaire les différencie lorsqu'elle existe. Notons cependant qu'il paraît exister des formes purement cutanées d'histiocytose multicentrique (cf III D).

. Les rapports avec la dermo-arthrite histiocytaire familiale de ZAYID sont étudiés dans le paragraphe suivant.

H - LA DERMO-ARTHRITE HISTIOCYTAIRE FAMILIALE DE ZAYID.

Décrite en 1973 (277) cette affection familiale touche les enfants et comporte une polyarthrite érosive invalidante et des nodules cutanés quasi identiques à ceux observés dans l'histiocytose multicentrique. Mais il existe surtout des manifestations oculaires graves qui conditionnent le pronostic, et les cellules géantes "bizarres" sont absentes des nodules.

Il semble cependant exister des formes de transition entre les deux maladies et on peut considérer la dermo-arthrite histiocytaire familiale de ZAYID comme une forme particulière d'histiocytose multicentrique à prédominance oculaire et sans les cellules géantes de celle-ci (48) (50).

III - AFFECTIONS HISTIOCYTAIRES ESSENTIELLEMENT CUTANÉES (OU A POINT DE DEPART CUTANÉ).

A - LES AFFECTIONS BÉNIGNES.

De nombreuses affections histiocytaires cutanées bénignes, ou du moins considérées comme telles, émaillent les traités de dermatologie généralement sous les terminologies les plus diverses. Il en résulte selon les ouvrages et les auteurs des descriptions très bigarrées dont il est bien souvent difficile de dégager des conclusions précises.

Il paraît d'autre part possible que certaines de ces affections représentent diverses formes cliniques d'une même maladie (50) puisque les distinctions ne sont souvent faites qu'à partir d'aspects ultrastructuraux ou étiologiques particuliers.

Il nous a donc paru nécessaire de schématiser quelque peu ce groupe afin de préciser dans la mesure du possible terminologies et caractéristiques essentielles de ces diverses affections.

1) Histiocytome éruptif généralisé :

Cette entité, classée par LEVER dans les lipidoses à prédominance cutanée (145), a été décrite sous ce nom par WINKELMAN en 1963 (272) comme une "réticulose" histiocytaire papuleuse bénigne, et peut-être antérieurement par CALAS et coll. en 1959 (38) sous le nom d'"histiocytomes multiples disséminés".

a) Caractères cliniques : Cette affection rare de l'adulte se caractérise par l'apparition d'innombrables papules rosées ou rouges, discrètes, diffuses et symétriques qui peuvent involuer secondairement de façon spontanée (272) ou persister longtemps.

b) Caractères histologiques : En microscopie optique il existe un infiltrat dermique monomorphe fait de cellules d'allure histiocytaire au cytoplasme abondant et pâle ne comportant que rarement des gouttelettes lipidiques.

En microscopie électronique ces cellules contiennent de nombreux lysosomes et dans certains cas des images proches des granules de Langerhans ou des structures tubulaires (45).

c) Problèmes nosologiques : Cette affection peut être difficile à différencier du stade initial du xanthogranulome juvénile et du xanthome éruptif (272), mais l'âge et la non évolution vers la lipidisation les distinguent. Des formes infantiles d'histiocytome éruptif ont cependant été décrites (271).

Pour certains (205) cette affection ne serait qu'une variante multiple de l'"histiocytome nodulaire" (fibroma simplex).

d) Cas de la xanthomatose papulaire : La description d'un nouveau syndrome distinct normolipémique de l'adulte, la xanthomatose papulaire, probablement dérivée de l'histiocytome éruptif généralisé (271) vient encore renforcer l'impression de parenté entre toutes ces affections.

2) Histiocytose congénitale régressive de HASHIMOTO-PRITZKER :

En 1973, HASHIMOTO et PRITZKER (115) rapportent une observation de "réticulohistiocytose" bénigne apparue à la naissance et régressant spontanément au bout de 3 mois et demi, avec un aspect ultrastructural original. D'autres cas ont été rapportés la même année (139) et plus tard (137).

a) Caractères cliniques : L'affection se caractérise par l'existence à la naissance de nombreuses lésions nodulaires, fermes et indolores, brunâtres ou bleuâtres, éparses sur le tronc et les extrémités mais surtout sur le visage et le cuir chevelu. Le diamètre de ces nodules varie de quelques millimètres à un centimètre. Tout le reste de l'examen et les bilans sont normaux.

Le nombre des lésions peut s'accroître rapidement au début avant qu'elles ne fondent rapidement pour disparaître sans récidence après deux ou trois mois (115) (137).

b) Histologie standard : La microscopie optique objective un infiltrat dense siégeant dans le derme moyen et profond, composé de cellules mononucléées d'allure histiocytaire, à cytoplasme volontiers spumeux, et de cellules multinucléées.

c) Microscopie électronique : L'étude ultrastructurale révèle des cellules possédant tous les critères morphologiques habituels de l'histiocyte et contenant surtout dans leur cytoplasme des inclusions lamellaires denses réalisant des aspects de figures myélinoides fausses (phagolysosomes) ou authentiques (115) (137).

Il existe de plus dans près de 10 % de ces cellules des structures vermiciformes similaires aux batonnets de Langerhans (115).

d) Commentaires : HASHIMOTO et PRITZKER (115) reconnaissent certaines analogies entre cette affection et l'histiocytome éruptif généralisé.

Rappelons d'autre part (cf chapitre 2) que des figures myélinoides (ou myéliniques) sont décrites dans le syndrome des histiocytes bleus, dans les hyperlipoprotéïnémies type I et V (137), dans l'histiocytose multicentrique (48), dans les macrophages alvéolaires et sont considérées comme une surcharge en céroïdes. Ils n'ont donc pas une valeur diagnostique formelle et ramènent à nouveau la discussion au chapitre des dyslipoidoses ou des anomalies fonctionnelles de l'histiocyte.

3) Histiocytose infantile céphalique bénigne :

En 1971 GIANOTTI et coll. (109) rapportent un cas très voisin de la maladie de HASHIMOTO-PRITZKER chez un nourrisson de 5 mois mais dont les lésions (300 environ) restent localisées à la tête. L'évolution est là aussi bénigne, sans autres anomalies.

En microscopie optique il existe un amas cellulaire d'allure histiocytaire alors qu'en microscopie électronique ces cellules, outre les critères morphologiques de l'histiocyte, possèdent de nombreuses inclusions vermiformes, comparables à celles qui sont, entre autres, parfois associées aux granules de Langerhans (ou corps X) dans l'histiocytosis X.

Bien qu'il n'existe pas de figures myélinoides il nous paraît vraisemblable que cette affection soit très voisine de la précédente.

4) Histiocytose multicentrique cutanée pure :

Rappelons la possibilité de formes cutanées pures d'histiocytose multicentrique ("réticulohistiocytome cutané") (48) (68). Nous avons vu les problèmes nosologiques délicats concernant cette affection tout comme ses rapports avec l'histiocytome éruptif généralisé, l'histiocytose type HASHIMOTO-PRITZKER, les xanthomes disséminés, voire dans ce cas les "réticuloses" histiomonocytaires. Ce sont souvent des critères cliniques, histologiques et ultrastructuraux subtiles qui distinguent ces affections et les problèmes terminologiques ne simplifient pas les choses. Des formes de transition sont d'ailleurs décrites, empruntant certains traits aux unes et aux autres (48).

Enfin des formes tumorales uniques d'histiocytose multicentrique cutanée ("réticulohistiocytome solitaire") pourraient rarement se voir (48) (50), caractérisées par leurs grandes cellules multinucléées "en verre pilé".

5) Autres affections cutanées histiocytaires bénignes disséminées :

Quelques autres affections considérées par leurs auteurs comme histiocytaires ont été décrites depuis quelques années, posant à nouveau des problèmes nosologiques, terminologiques et pathogéniques.

a) Histiocytome nodulaire progressif : TAUNTON et coll. (239) rapportent en 1978 un cas pour lequel "timorés et réticents" ils se risquent à introduire "un nouveau terme dans une littérature déjà confuse, après des recherches exhaustives dans les livres les plus poussiéreux...".

Il s'agit d'une enfant de 9 ans présentant depuis l'âge de 6 ans des centaines de papules et de nodules du visage, du tronc et des extrémités, brunâtres ou xanthomateux, augmentant progressivement de nombre et de taille. S'y associent des lésions muqueuses (conjonctives et larynx). Il n'existe pas d'autres atteintes. Une anomalie métabolique lipidique est éliminée. Secondairement un envahissement splénique progressif apparaît sans autre atteinte systémique.

L'aspect histologique est très variable : xanthomateux pour les lésions de ce type, xanthogranulomateux fait de cellules d'allure histiocytaire et de cellules géantes multinucléées pour les lésions nodulaires. Dans les deux cas les anomalies siègent dans le derme profond et les colorations des lipides sont positives.

Les auteurs discutent un xanthogranulome juvénile, les xanthomes disséminés, l'histiocytome éruptif, l'histiocytose multicentrique et la lipogranulomatose de FARBER avant de conclure à l'autonomie de ce syndrome histiocytaire prolifératif normolipémique.

b) Histiocytome papulaire : En 1977, CAPUTO et coll. (41) rapportent deux cas de proliférations histiocytaires cutanées inclassables constitués de papules plus ou moins disséminées régressant spontanément sans autres anomalies.

Dans les 2 cas un infiltrat dense et monomorphe du derme superficiel et moyen est retrouvé, fait de cellules d'aspect histiocytaire.

L'étude ultrastructurale révèle à l'intérieur de ces cellules de nombreuses structures intracytoplasmiques vésiculo-membranaires : granules très polymorphes, sacculaires, vésiculaires, vermiformes, concentriques. Les auteurs en proposent un modèle tridimensionnel unique à partir de coupes sériées.

Ce cas regroupe la presque totalité des inclusions pathologiques retrouvées en microscopie électronique dans le cytoplasme des histiocytes, sans pour autant en expliquer formellement l'origine. Et il apparaît donc

bien (cf chapitre 2) que ces structures ne peuvent servir de base aux classifications de la pathologie histiocytaire, même si elles peuvent représenter une réaction membranaire inhabituelle à des stimuli encore inconnus.

c) Histiocytose cutanée nodulaire réactive : RODRIGUEZ et coll. (204) décrivent en 1974 sous ce terme une affection très proche de la précédente, en particulier en microscopie électronique où ils observent le même type d'inclusions cytoplasmiques polymorphes.

Un cas de "réticulohistiocytose multicentrique" strictement cutanée de DEGOS et coll. (68) s'en rapproche également.

6) Le granulome annulaire :

Le granulome annulaire est une affection apparemment histiocytaire de cause inconnue, typiquement responsable d'une nécrobiose conjonctive.

Le plus souvent (258) on note un infiltrat fait de cellules de type histiocytaire entre les fibres collagène du derme superficiel et moyen. La nécrobiose est alors minime. Plus rarement on retrouve le classique granulome palissadique avec une nécrobiose plus importante entourée d'histiocytes et de lymphocytes.

L'étude ultrastructurale (45) (258) confirme la prolifération histiocytaire avec divers stades allant jusqu'à la cellule épithélioïde et pouvant simuler une sarcoïdose. Il existe aussi une dégénérescence des petits vaisseaux et une réaction fibroblastique.

L'étude histoenzymologique retrouve une activité phosphatase acide positive au niveau des nombreux lysosomes primaires. La nécrobiose pourrait être secondaire à l'extravasation (exocytose) des hydrolases lysosomiales.

WINKELMANN et coll. (258) (271) font du granulome annulaire une affection histiocytaire de l'immunité à médiation cellulaire du fait de la présence de phosphatase acide dans les lymphocytes des lésions (T lymphocytes), de la présence de MIF dans le sang circulant (de même dans la sarcoïdose) et de la formation de granulomes palissadiques après tests cutanés d'hypersensibilité retardée.

7) Tumeurs bénignes "soit disant histiocytaires" (ou histiofibrocytaires) :

Il s'agit d'un groupe habituellement rangé dans les tumeurs du tissu conjonctif et dont les dénominations qui peuvent impliquer l'histiocyte sont variées et souvent incertaines : "histiocytome", "histiocytofibrome".

a) Caractéristiques générales : Affection bénigne touchant 25 fois plus souvent la femme (205), l'"histiocytome" se présente comme une lésion nodulaire saillante, lisse, dure et mobile, de couleur généralement rosée mais pouvant foncer avec le temps. Sa taille varie de 1 mm à 3 cm. Il siège n'importe où mais surtout au niveau des extrémités et n'a aucune symptomatologie. Il existe parfois des formes multiples.

L'histologie standard révèle une accumulation dermique très dense et non encapsulée de cellules étoilées ou fusiformes à disposition volontiers tourbillonnante siégeant au contact de l'épiderme ou séparé de celui-ci par une bande de derme. Il existe souvent une vascularisation développée et des inclusions lipidiques ou hémossidériques dans ces cellules.

b) Terminologie : Les auteurs français par habitude parlent volontiers d'"histiocytome" lorsque la tumeur est cellulaire et vasculaire, et d'"histiocytofibrome" lorsqu'elle est peu cellulaire et riche en faisceaux collagène . Selon les dépôts éventuellement observés on décrit également un "histiocytome xanthélasmié", un "histiocytome hémossidérique" (136).

Les auteurs anglosaxons parlent plutôt de "dermatofibrome" fibreux ou cellulaire (145) (205), parfois d'"histiocytome" en particulier lorsqu'il existe des dépôts significatifs de lipides ou d'hémossidérine (145), parfois de "fibrose nodulaire sous épidermique" ou de "fibroma simplex" (205).

On voit donc que les divergences sont apparemment liées à la nature de la lésion : fibroblastique, histiocytaire ou mixte (66).

c) Nature de ces tumeurs : Il apparaît de plus en plus que les termes d'"histiocytome" ou d'"histiocytofibrome" sont impropres et leur nature histiocytaire est très discutée (50) pour plusieurs raisons :

... d'une part ce sont les fibroblastes, et eux seuls, qui synthétisent le collagène (cf chapitre 2),

. d'autre part sur de nombreuses coupes de microscopie électronique les cellules ont l'aspect ultrastructural des fibroblastes (45),
 . enfin la présence de cellules ayant phagocyté des lipides ou de la ferritine n'exclut pas leur nature fibroblastique (cf chapitre 2) puisque :

- la phagocytose fait partie du potentiel fonctionnel du fibroblaste (6) (145) à un degré évidemment bien moindre que celui des "phagocytes professionnels",
- les fibroblastes peuvent posséder une activité phosphatase acide positive, ainsi que des phagolysosomes (notamment lipidiques) (6) (145).

d) En conclusion : Il est très probable que l'"histiocytome" et l'"histiocytofibrome" soient en fait composés de cellules fibroblastiques actives (synthèse de collagène) et capables de phagocyter les dépôts lipidiques fréquemment associés à ces tumeurs. Dès lors la terminologie de "dermatofibrome" ou "fibrome, cellulaire ou fibreux" apparaît bien préférable (66) d'autant que les tumeurs histiocytaires n'entrent pas dans le cadre des tumeurs du conjonctif du fait même de l'origine de l'histiocyte.

B - LES AFFECTIONS MALIGNES :

Il s'agit certainement du groupe le plus mal connu de ce chapitre. Il introduit en particulier les concepts de "réticuloses" malignes, plus développés par les dermatologistes français, et d'hématodermies. Nous développerons ces notions dans le chapitre suivant.

Il convient cependant auparavant de faire le point sur diverses affections susceptibles d'entrer dans ce cadre.

1) Le "malignant fibrous histiocytoma" des auteurs américains :

A la suite de STOUT et de LATTES (233), plusieurs auteurs aux Etats-Unis décrivent sous le terme de "malignant fibrous histiocytoma" un sarcome des tissus mous qui serait le plus commun de ceux survenant pendant la vie adulte tardive (269) et qui possède un aspect histologique et ultrastructural typique. Des termes synonymes sont également utilisés :

"malignant fibrous xanthoma", "fibroxanthosarcoma" (145), "malignant histiocytoma" et une affection plus bénigne s'en rapprocherait, le "fibroxanthome atypique".

a) Caractères généraux : Cette affection se caractérise par des formations tumorales des tissus mous profonds ou superficiels : extrémités, tronc, cuir chevelu, espace rétropéritonéal... Les métastases seraient fréquentes (269).

L'aspect histologique est particulier : les lésions, volontiers multinodulaires, comportent des cellules fusiformes, des cellules arrondies au noyau de type histiocytaire, des cellules géantes multinucléées "bizarres" et parfois des cellules spumeuses (145) (269). Un autre point important serait la disposition "en escalier" des fibres collagène ("storiform pattern") (117). La malignité n'est pas toujours facile à mettre en évidence et serait caractérisée par l'extension aux plans profonds (fascias et muscles) et l'envahissement des vaisseaux locaux (117) puis l'apparition de métastases.

L'étude ultrastructurale permet à la plupart des auteurs (6) (103) (124) (176) (228) (269) de retrouver des cellules de type fibroblastique, d'autres de type histiocytaire et d'autres de type intermédiaire ainsi que les cellules géantes multinucléées.

Ces mêmes auteurs interprètent ces tumeurs comme dérivant d'une cellule mésenchymateuse pluripotentielle ("cellules intermédiaires" en microscopie électronique) ayant la capacité de se différencier en fibroblastes ou en histiocytes.

Les auteurs français (49) (66) décrivent une affection assez proche sous le terme d'"histiocytosarcome" (en discutant la transformation sarcomateuse de l'"histiocytofibrome") tout en reconnaissant que ces cas demeurent très mal connus (66). Ils parlent aussi de "xanthosarcome" en cas d'inclusions lipidiques.

b) Les formes cutanées : Des formes cutanées du "malignant fibrous histiocytoma" ont été rapportées (117) : nodules cutanés d'un doigt, nodules du dos, tumeur du cuir chevelu, qu'il ne sera pas toujours facile de distinguer du dermatofibrosarcome "protuberans" de DARIER-FERRAND (145).

En microscopie optique, de nombreux nodules tumoraux dermiques et hypodermiques envahissant les vaisseaux apparaissent de composition cellulaire variable selon l'endroit examiné : prédominance du type fibroblastique ou du type histiocytaire ou aspect mixte, avec dans tous les cas des cellules géantes et xanthomateuses.

Une activité phosphatase acide positive est retrouvée dans les cellules de type histiocytaire.

L'étude ultrastructurale objective les types de cellules décrits plus haut avec parfois des figures myélinoides dans les cellules d'allure histiocytaire (117).

c) Discussion : Ces tumeurs posent donc un difficile problème d'histogénèse puisqu'étant à priori mixtes et supposées d'origine "réticulaire", d'autant plus que les cellules assimilées aux histiocytes paraissent pouvoir produire du collagène ... (103) (176). Il semble donc que les "histiocytes" en question soient sans rapport avec le système des phagocytes mononucléés (117), et la question de la nature partiellement histiocytaire "vraie" de ces tumeurs reste posée (50) tout au moins dans la conception la plus communément admise de l'histiocyte dermique.

2) Lymphomes histiocytaires "vrais" à point de départ cutané :

Si l'on se souvient que les localisations cutanées apparemment inaugurales des lymphomes malins non hodgkiniens ne représentent que 1,2 % de ceux-ci (100) et que les lymphomes histiocytaires "vrais" pourraient ne former que 0,3 à 1 % de ces mêmes LMNH (152) (153), il en découle que seuls 0,4 à 1 LMNH sur 10.000 peuvent se présenter comme des lymphomes histiocytaires "vrais" à point de départ cutané ...

Il ne nous a par conséquent pas été possible de retrouver un tel cas, sa recherche étant rendue d'autant plus hypothétique que les techniques d'identification "de certitude" de l'histiocyte sont récentes et demeurent encore d'utilisation réduite.

Certes des cas de "reticulum cell" sarcomas à point de départ cutané sont rapportés (131) (199), certains ayant même un aspect cytologique de type histiocytaire, mais nous avons vu que ce groupe est en fait le plus souvent d'origine lymphocytaire.

Il n'est cependant pas exclu que les années à venir apportent la preuve de l'existence d'authentiques lymphomes histiocytaires à point de départ cutané.

3) La "réticulose" de CROSTI et l'histiocytosarcome cutané :

En 1951 A. CROSTI (61) décrit un "réticulohistiocytome cutané malin", terme repris à tort plus tard par CARO et SENEAR (42) pour une autre affection (histiocytose multicentrique). CROSTI postule alors plus qu'il ne la démontre, la nature "réticulohistiocytaire" de son affection dont les caractéristiques dans certains cas sont proches de celui que nous rapportons.

Cependant, à la suite de nombreuses publications ultérieures, l'existence de formes cliniques différentes de "réticulohistiocytomes de CROSTI" conduit à mettre en doute l'homogénéité des cas décrits par cet auteur et par d'autres. Ce doute est en particulier dû à l'identification habituellement incomplète des cellules en cause.

D'autre part la dénomination souvent utilisée de "réticulose" de CROSTI ou de "réticulohistiocytome" s'avère actuellement discutable.

Nous avons donc été amené à revoir les cas possibles de cette affection, à rediscuter le problème des soit-disant "réticuloses" et finalement à proposer le terme d'"histiocytosarcome" pour les affections tumorales cutanées purement histiocytaire et sans autres localisations. Cette discussion inclut également les problèmes terminologiques et nosologiques des hémato дермies et des lymphomes cutanés malins.

Toutes ces questions feront donc l'objet du chapitre suivant.

IV - CONCLUSIONS.

La pathologie histiocytaire cutanée, secondaire ou primitive, est ainsi représentée par des affections aussi nombreuses que diverses que nous résumons dans le tableau n° VIII.

Certaines sont encore mal connues, d'autres sont discutées, d'autres enfin paraissent proches les unes des autres.

Il est probable que les techniques nouvelles d'identification de l'histiocyte, toujours perfectibles et d'utilisation de plus en plus répandue, permettront à l'avenir de mieux comprendre et démembrer l'ensemble de cette pathologie.

	E	N	A
<u>. PATHOLOGIE HISTIOCYTAIRE REACTIONNELLE</u>			
- <u>Associée à un désordre métabolique :</u>			
lipidoses systémiques avec élévation des lipides sériques	+	H	+
lipidoses avec surcharge tissulaire	+	H	+
lipidoses à prédominance cutanée	+	H	+
syndrome des histiocytes bleus	+	H	+
- <u>Associée à un processus inflammatoire</u>	+	H	+
<u>. AFFECTIONS HISTIOCYTAIRES GENERALISEES OU SYSTEMIQUES</u> <u>(AVEC LOCALISATIONS CUTANEEES EVENTUELLES)</u>			
histiocytose maligne (Robb-Smith)	+	H	+
syndrome hémophagocytaire	+	H	+
histiocytosis X	+	H?	+
leucémies de la lignée histiomonocytaire	+	H	+
lymphomes histiocytaires vrais	?	H	+
histiocytose sinusale avec lymphadénopathie massive	+	H	+
histiocytose multicentrique (Caro-Seneear)	+	H	+
dermo-arthrite histiocytaire familiale de Zayid	+	H	?
<u>. AFFECTIONS HISTIOCYTAIRES ESSENTIELLEMENT CUTANEEES</u>			
- <u>Bénignes :</u>			
histiocytome éruptif généralisé	+	H	+
histiocytose congénitale régressive de Hashimoto-Pritzker	+	H	+
histiocytose infantile céphalique bénigne	+	H	?
histiocytose multicentrique cutanée pure	+	H	?
autres affections histiocytaires cutanées bénignes disséminées	+	H	?
granulome annulaire	+	H	+
tumeurs "soit-disant histiocytaires" (histiocytofibrome)	+	F	+
- <u>Malignes :</u>			
malignant fibrous histiocytoma	+	F?	+
lymphomes histiocytaires vrais à point de départ cutané	?	H	+
histiocytosarcome cutané	+	H	+

Tableau n° VIII : La pathologie histiocytaire cutanée

E = existence ; + = oui ; ? = incertaine ;

N = nature ; H = histiocytaire ; F = fibroblastique

A = autonomie ; + = oui ; ? = incertaine.

CHAPITRE 4 :

L'HISTIOCYTOSARCOME CUTANÉ

I - INTRODUCTION.

L'observation d'une tumeur cutanée à priori maligne, isolée (sans atteinte hématologique ou autre), de nature histiocytaire pure (cf chapitres 1 et 2) nous a conduit à rechercher des cas comparables dans la littérature.

Cette recherche devait rapidement s'avérer d'une extrême complexité pour plusieurs raisons que nous verrons (identification cellulaire, terminologie, nosologie...) et devait finalement nous amener à proposer le terme d'"histiocytosarcome cutané" que nous justifierons.

Quoi qu'il en soit la première évidence fut que cette tumeur appartenait au groupe des hématodermies et à l'ex-groupe des "réticuloses cutanées primitives", chapitres encore en pleins remaniements et qui nous posèrent de nombreux problèmes.

Il nous a donc paru intéressant dans un premier temps de tenter de préciser la notion d'hématodermie et d'en proposer un démembrement qui nous semble adapté aux progrès récents réalisés dans la connaissance de ces affections. Nous y avons ainsi inclus la pathologie histiocytaire envisagée dans le chapitre précédent.

II - LES "RETICULOSES" CUTANÉES MALIGNES. LES HEMATODERMIES.

A - EVOLUTION DES IDEES.

1) Origine du concept de "réticuloses" :

La naissance du concept de système "réticulo-endothélial" (SRE) ou "réticulo-histiocytaire" (cf chapitre 2) fut à l'origine du concept de "réticuloses" en particulier sous l'influence de LETTERER puis de SEZARY à partir de son nouveau syndrome en 1935, le même auteur décrivant en 1941 une "réticulomatose à évolution lente" (220). Cet historique peut être retrouvé dans la thèse de R. TOURAINE (252), dans celle de COURSANGE (59) ou celle d'AMPRINO (7).

Le SRE restant longtemps une entité imprécise, très vite "les cliniciens profitent de ce cadre histocytologique inopinément ouvert et pouvant servir de base anatomique à des aspects pathologiques en mal de classement" (OSSIPOVSKI). C'est ainsi que l'on retrouve bientôt sous l'étiquette "réticuloses" un ensemble hétéroclite incluant aussi bien des

proliférations réactionnelles que les dyslipidoïdoses, la sarcoïdose ou la maladie de KAPOSI...

2) Restriction de ce groupe :

Par la suite plusieurs auteurs dont CAZAL (46), DE GRACIANSKY et PARAF (75) et enfin R. DEGOS et coll. (67) (72) (73) restreignent à plusieurs reprises ce groupe et en font une nouvelle synthèse alors acceptée par la plupart des dermatologistes.

Cette conception des "réticuloses" cutanées malignes, définie par la prolifération monomorphe des éléments normaux ou malins de la lignée "réticulo"-histio-monocytaire, repose alors sur le concept de MAXIMOW (1924) de cellules mésenchymateuses "réticulaires" ubiquitaires à potentialité multiple (144).

On oppose ainsi ces "réticuloses", du fait de leur persistance et de leur tendance tumorale, aux "réticulopathies" ou "réticuloses" bénignes réactionnelles à des troubles métaboliques, à des processus inflammatoires répondant à des agressions diverses (infectieuses, parasitaires, virales, allergiques, eczéma, dermites de contact, piqure d'insectes...) (181).

Néanmoins nombreuses sont encore les classifications et les terminologies "donnant à la littérature un aspect bigarré où il est hasardeux de transposer les définitions d'une école à une autre" (104).

3) Classification selon DEGOS :

Il est possible de distinguer schématiquement (72) (144) (229) :

a) Les réticulogranulomatoses malignes : mycosis fongoïde et maladie de HODGKIN, qui n'entrent pas dans la définition des véritables "réticuloses" du fait de leur polymorphisme cytologique.

b) Les réticuloses cutanées malignes diffuses, localisations cutanées occasionnelles et contingentes des "réticuloses" systémiques : maladie de LETTERER-SIWE, histiocytose maligne de ROBB-SMITH, leucémies histiomonocytaires connues aussi sous diverses terminologies depuis CAZAL (46).

c) Les "réticuloses" cutanées malignes "strico sensu" ou primitives, c'est-à-dire à point de départ apparemment cutané, qui incluent les

"réticulosarcomes" cutanés (tumeurs localisées) dont elles sont les formes disséminées : lésions papulonodulaires ou tumorales multiples, disséminées en n'importe quel point du tégument, survenues en peau saine, non prurigineuses et persistantes. Histologiquement elles réalisent des infiltrats homogènes, denses et monomorphes (monotypiques), situés à distance de l'épiderme (non épidermotropes), composés de cellules "réticulohistiocytaires" plus ou moins dystrophiques (ortho-, méta- ou néoplasiques). Entrent alors dans ce groupe le mycosis à tumeur d'emblée, le syndrome (ou "réticulose") de SEZARY, la "réticulomatose" du même auteur, le "réticulohistiocytome" de CROSTI, diverses "réticuloses" tumorales et la "réticulose histiomonocytaire" de CAZAL qui inclut probablement plusieurs affections dont l'histiocytose maligne. Ces "réticuloses" cutanées malignes "stricto sensu" sont considérées comme d'évolution plus variable que le mycosis fongicoïde, avec possibilité de rémissions spontanées mais suivies de récurrences constantes aboutissant à un envahissement cutané de plus en plus important parfois longtemps isolé, atteintes ganglionnaires, viscérales, parfois médullaires et leucémiques (143). On sait actuellement qu'une partie de ces "réticuloses" correspondait à des lymphomes B (143).

4) Les lacunes de cette classification :

Cette classification se heurtait cependant à plusieurs difficultés : elle excluait les proliférations dermiques monomorphes lymphoïdes (lymphomes), les "réticuloses" comportant des infiltrats granulomateux et certains cas intermédiaires illustrant l'imprécision des limites entre "réticuloses malignes" et mycosis fongicoïde (87) (144). En outre elle n'était fondée que sur des "impressions cytologiques".

B - LES ELEMENTS NOUVEAUX :

Par la suite plusieurs faits nouveaux capitaux vont mettre à mal tout le groupe des "réticuloses", en particulier du fait des progrès réalisés dans la connaissance et l'identification des cellules.

1) La disparition de la "cellule réticulaire" dermique :

La dissolution du concept de "cellule réticulaire" pluripotentielle et l'avènement du concept de système des phagocytes mononucléés marqueront

une étape décisive dans cette évolution (cf chapitre 2), les cellules dites "réticulaires" n'étant le plus souvent que des fibroblastes mobilisés ou stimulés au cours de réactions inflammatoires, ou des histiocytes, ou surtout des lymphocytes transformés (immunoblastes).

2) Nature lymphocytaire T du mycosis fongoïde et du syndrome de SEZARY :

La découverte au microscope électronique des caractères ultrastructuraux caractéristiques de la cellule du syndrome de SEZARY (sang et peau) par LUTZNER et JORDAN (155), l'observation par les mêmes auteurs des mêmes cellules à noyaux cérébriformes dans le mycosis fongoïde (peau et ganglions) et finalement la preuve de l'origine T lymphocytaire de cette cellule commune (26) (33) (34) (52) (60) (154) (216) (229) (270) vont faire passer ces deux affections dans le groupe des lymphomes cutanés malins épidermotropes (143).

3) Les lymphomes malins non hodgkiniens :

Les classifications hématologiques des lymphomes malins non hodgkiniens, en particulier sous l'influence des auteurs nord-américains (qui refusent d'opposer "réticuloses" et mycosis fongoïde), vont gagner la France et la dermatologie (229) bouleversant ainsi les terminologies (cf chapitre 3).

4) Démembrement des "réticulosarcomes" :

Enfin la notion que la plupart des "réticulosarcomes" cutanés (ou "réticuloses" à forme tumorale unique d'emblée, ou "reticulum-cell sarcomas") sont non pas des proliférations histiocytaires mais lymphocytaires de type le plus souvent B (à divers stades de transformation) et plus précisément des immunocytomes (cf chapitre 3) (34) (92) (143) (189) vient porter un coup définitif aux "réticuloses" restantes, les faisant basculer dans les proliférations lymphocytaires (lymphomes).

5) Le problème de la maladie de HODGKIN :

Une des seules inconnues persistant encore concerne la cellule de REED-STERMBERG qui selon les uns serait d'origine lymphocytaire B (240) ou T (19) ou histiomonocytaire (126) (127) (210) faisant dans ce dernier cas entrer la maladie de HODGKIN dans le cadre des affections histiomonocytaires. Cette dernière possibilité semble la plus probable en particulier du fait de

l'absence de chaînes J intracytoplasmiques et la présence d'immunoglobulines polytypiques Kappa et Lambda (121) (cf chapitre 2 : V D).

C - QUE RESTE-T-IL DES "RETICULOSES" ?

Ainsi, pour la plupart des auteurs, l'absence de cellule "réticulaire" dermique, la notion de système des phagocytes mononucléés et la preuve que la plupart des ex-"réticuloses" trouvent en fait leur origine dans les lignées lymphocytaires B ou T (144) font que le terme de "réticulose" devrait être rejeté définitivement (21) au profit d'autres plus adaptés puisqu'il est "totalement expurgé de ses significations premières" (143).

En effet les "réticuloses cutanées malignes primitives" ne se résument alors plus qu'aux rares proliférations histiocytaires purement cutanées, ou histiocytosarcomes vrais (144), ou sarcomes histiocytaires (si on ne les intègre pas dans le cadre des lymphomes cutanés malins).

"Il faut donc tout à la fois revoir la terminologie et comprendre ce chapitre des ex-réticuloses d'une façon toute différente" (143).

D - CONCEPTIONS ACTUELLES DES HEMATODERMIES ET ESSAI DE DEMEMBREMENT.

A la lumière des données nouvelles il apparaît préférable et plus profitable d'harmoniser les langages hématologiques et dermatologiques et de ne plus envisager des classifications parallèles, d'autant que ces affections cutanées concernent des éléments dont l'origine est médullaire (144).

1) Définition :

On regroupe ainsi dans le groupe des hématodermies malignes les proliférations cutanées primitives ou secondaires des seuls éléments cellulaires d'origine médullo-sanguine (dont l'aspect peut varier du normal au néoplasique), proliférations non inflammatoires ayant tendance à la chronicité ou à l'extension (87) (230).

Il est actuellement possible de structurer schématiquement les hématodermies malignes en deux groupes, les hématodermies secondaires et primitives.

2) Les hémato dermaties secondaires (tableau n° IX) :

Ex-"paraplasies" de CAZAL (33), les hémato dermaties secondaires concernent les localisations cutanées éventuelles, contemporaines ou secondaires, des diverses hémopathies systémiques touchant les trois grandes lignées médullaires.

L'hémato dermatie secondaire probablement la plus fréquente concerne la leucémie lymphoïde chronique puisque la fréquence des signes cutanés survenant au cours de cette affection est estimée à 10 % environ (21) (34).

Il faut souligner que la valeur diagnostique des hémato dermaties secondaires n'est habituellement que limitée puisque ces manifestations cutanées s'inscrivent rapidement dans une affection systémique, lorsqu'elles ne lui sont pas secondaires (143).

3) Hémato dermaties primitives ou "stricto sensu" (tableau X)

Ex-"néoplasies" de CAZAL (33), les hémato dermaties primitives concernent les proliférations de cellules d'origine médullaire débutant au niveau de la peau (ou, dans un sens un peu élargi, dont le point de départ apparent est cutané) et qui soit restent localisées à celle-ci soit essaient plus ou moins rapidement.

Contrairement au précédent ce groupe revêt une importance diagnostique capitale et cette notion de localisation cutanée souvent isolée influe considérablement sur la thérapeutique.

Les hémato dermaties primitives peuvent se subdiviser en plusieurs catégories :

a) Maladie de HODGKIN à point de départ cutané (8) : Les lymphomes malins hodgkiniens se localisant primitivement à la peau demeurent encore discutés par certains (87) d'autant que le mycosis fongoïde dans sa variété non épidermotrope et non granulomateuse peut simuler une maladie de HODGKIN cutanée (21). Cependant ce point de départ cutané est actuellement admis (8) quoique probablement très rare (229).

b) Les lymphomes cutanés malins non hodgkiniens (LCMNH) : Nous mettons dans cette catégorie les LCMNH d'origine strictement lymphocytaire (ex-sarcomes lymphocytaires).

1) Lignée granulocytaire

- . leucémie myéloïde chronique (rares localisations cutanées)
- . leucoses aiguës myéloblastiques ou apparentées (rares)*

2) Lignée lymphocytaire B ou Ta) leucémies :

- . leucémies lymphoïdes chroniques (le plus souvent B) avec ou sans sécrétion d'immunoglobulines (fréquentes)
- . leucoses aiguës (B, T ou nulles) lymphoblastiques, immunoblastiques ou apparentées (rares)
- . leucoses à tricholeucocytes (B)

b) affections dysglobulinémiques (B) :

- . myélome, avec ou sans "leucémie à plasmocytes" (rare)
- . maladie de Waldenström (rare)
- . maladie des chaînes lourdes
- . affections apparentées

c) lymphomes malins non hodgkiniens

ganglionnaires ou extranodaux
d'origine lymphocytaire B ou T
(assez fréquentes)

3) Lignée histiomonocytaire

- . histiocytose maligne (assez fréquentes)
- . leucoses aiguës monocytaires, myélomonocytaires ou apparentées (assez fréquentes)
- . histiocytosis X type Letterer-Siwe, si on admet l'origine histiocytaire (très fréquentes)
- . "lymphomes" histiocytaires "vrais"
- . histiocytosarcomes non cutanés (?)

4) A part :

- . maladie de Hodgkin (assez rare)
- . splénomégalie myéloïde (myélofibrose primitive) (exceptionnelles : 123)

Tableau IX : HEMATODERMIES SECONDAIRES. Hémopathies systémiques avec localisations cutanées éventuelles, contemporaines ou secondaires.

* entre parenthèses : fréquence des atteintes cutanées.

1) Lignée lymphocytaire B ou T

a) Lymphomes cutanés malins non hodgkiniens :

. épidermotropes (T) :

- mycosis fongoïde
- syndrome de Sézary
- forme tumorale de Woringer-Kolopp

. non épidermotropes, monomorphes (le plus souvent B, parfois T), si on admet leur origine cutanée : terminologies variables selon classification.

b) Plasmocytome cutané solitaire (B).

2) Lignée histiocytaire

- . histiocytosis X, si on admet leur origine histiocytaire
- . histiocytose maligne
- . leucoses de la lignée histiomonocytaire
- . "lymphomes" histiocytaires "vrais" (?)
- . histiocytosarcome cutané

} à point de départ
apparemment cutané

3) maladie de Hodgkin à point de départ cutané

Tableau X : HEMATODERMIES PRIMITIVES ("STRICTO SENSU"). Hémopathies à point de départ cutané.

On oppose les LCMNH épidermotropes et non épidermotropes.

. LCMNH épidermotropes : Il s'agit de lymphomes d'origine T lymphocytaire comprenant trois affections :

- mycosis fongoïde dont l'aspect histologique est généralement polymorphe mais peut parfois être monomorphe et/ou non épidermotrope (21) d'où l'importance de l'étude ultra-structurale et des marquages cellulaires (229),
- le syndrome de SEZARY, forme leucémoïde érythrodermique du précédent, le plus souvent monomorphe (21),
- la forme tumorale d'emblée ou syndrome de WORINGER-KOLOPP, si elle existe ce qui est probablement exceptionnel (229).

A propos de ces affections rappelons (cf chapitre 2) que leur origine cutanée primitive semble être très originale puisque la théorie de ROWDEN et LEWIS (206) suppose la notion d'un antigène persistant cutané induisant par le biais de la cellule de Langerhans la prolifération de T-lymphocytes anormaux dans les ganglions régionaux (224) (238).

. LCMNH non épidermotropes : Il s'agit de lymphomes le plus souvent d'origine B lymphocytaire (21) (34), parfois T-lymphocytaire (209) (229), ou lymphomes monomorphes (145) incluant la plupart des anciennes "réticuloses".

Ils se caractérisent par le respect habituel du derme superficiel et de l'épiderme à la différence des précédents.

Ils correspondent au stade I_{EN} dans les classifications d'extension des lymphomes.

Le problème de leur point de départ cutané reste cependant discuté (143) (229) comme nous l'avons déjà souligné au chapitre 3 (II E 2 b) : "dans les lymphomes épidermotropes le processus sarcomateux débute probablement au niveau de la peau alors que dans les lymphomes non épidermotropes l'atteinte cutanée, même dans les rares cas où elle apparaît isolée, n'est que la traduction d'une atteinte proliférative du système lymphoïde" (230).

Les terminologies et les classifications de ces LCMNH non épidermotropes restent encore assez imprécises et on tente de leur appliquer les classifications des mêmes lymphomes ganglionnaires (34) (229), mais celles-ci restent elles aussi encore variées et fluctuantes comme nous l'avons vu au chapitre 3 (II E).

c) La pathologie histiocytaire maligne exclusivement cutanée :

Nous avons déjà envisagé cette pathologie dans le chapitre précédent. Outre certaines rares formes d'histiocytose maligne apparemment cutanées pures ou certaines formes d'histiocytosis X (si on admet leur origine histiocytaire) elle recouvre le problème des lymphomes histiocytaires "vrais" et l'histiocytosarcome cutané.

Nous rediscuterons l'opportunité d'isoler les proliférations histiocytaires malignes cutanées des "lymphomes malins". C'est ce que font certains auteurs (34) qui plaident par ailleurs pour des techniques complètes d'identification afin de ne pas "confondre ces affections avec les lymphomes cutanés".

3) Place de la pathologie histiocytaire bénigne :

Il serait également possible, du fait de l'origine médullaire de l'histiocyte, d'introduire dans cette classification un groupe d'hématodermies bénignes, secondaires ou primitives, selon la même optique que précédemment. Y entreraient ainsi les affections bénignes envisagées au chapitre 3 (II et III). A Les hématodermies bénignes primitives histiocytaires pourraient donc comprendre : l'histiocytome éruptif généralisé, l'histiocytose d'HASHIMOTO-PRITZKER, l'histiocytose multicentrique uniquement cutanée etc...

Ce groupe serait ainsi le pendant histiocytaire des infiltrats lymphocytaires cutanés bénins (pseudo-lymphomes) type lymphadenosis benigna cutis de BAFVERSTEDT, infiltration lymphocytaire de la peau de JESSNER-KANOF, papulomatose lymphomatoïde de MAC CAULAY, actinoréticulose ... (229) (230).

E - PROBLEMES ENCORE POSES ACTUELLEMENT.

Ces problèmes restent encore nombreux :

La multiplicité des écoles et des classifications, les incertitudes fréquentes concernant la nature exacte des cellules proliférantes rendent, comme nous l'avons déjà souligné, encore presque illusoire l'étude synthétique (en particulier rétrospective) de la pathologie histiomonocytaire cutanée tant les terminologies en demeurent variées (87) (143).

Si les auteurs anglo-saxons englobent l'ensemble des proliférations cutanées malignes histiocytaires et lymphocytaires sous le terme de "lymphomes", d'autres discutent cette appellation et continuent de parler de "réticuloses",

en particulier en ce qui concerne les affections du système des phagocytes mononucléés, et ce notamment du fait des grandes confusions apportées par le groupe des "histiocytic lymphomas" de RAPPAPORT. Cette divergence illustre celle qui oppose les partisans d'une dénomination des cellules d'après leur aspect cytologique et ceux partisans d'une terminologie fondée sur l'identification exacte de celles-ci. Elle illustre aussi l'opposition entre les utilisateurs du terme "lymphome" au sens large (lymphocytes et histiocytes) et ceux (dont nous sommes) favorables à une distinction dans les nomenclatures entre la pathologie (au moins cutanée) des systèmes lymphocytaires et histiocyto-
monocytaires.

S'il est probable que toute classification est "toujours insuffisante et en partie fausse" (78), il est évident qu'elles sont nécessaires et perfectibles. Et il est permis d'espérer que l'évolution actuelle vers une meilleure identification cellulaire et surtout vers une approche étiopathogénique plus fine de ces divers processus permettra, par ces remises en question permanentes, l'établissement de classifications et de terminologies aisément transposables et admises de tous. Un des enjeux en est représenté par la mise en oeuvre à partir de grandes séries des thérapeutiques les plus adaptées.

III - DIFFICULTES D'ETUDE DES TUMEURS HISTIOCYTAIRES CUTANÉES.

Partant donc du fait que la tumeur histiocytaire que nous rapportons aurait été classée autrefois dans la catégorie des "réticuloses" cutanées malignes primitives et localisées ("réticulosarcomes"), nous avons recherché dans la littérature de telles observations supposées de nature histiocytaire (ou "réticulohistiocytaire"). Trois difficultés principales nous attendaient qu'il nous a paru important d'exposer brièvement.

A - DIFFICULTES TERMINOLOGIQUES.

1) "La réticulose de CROSTI" :

Notre observation se rapproche, comme nous l'avons dit, d'une affection décrite par A. CROSTI en 1951 au congrès franco-italien de dermatologie de Turin (61) sous le terme de "réticulohistiocytome cutané malin".

a) Caractères principaux : La plupart des cas étiquetés comme tels se caractérisent schématiquement par :

- . leur survenue chez l'adulte,
- . leur aspect : tumeur unique ou groupe circonscrit de nodules volontiers infiltrants et violacés,
- . leur localisation fréquemment dorsale,
- . leur caractère isolé au début, sans signes généraux ni atteinte à distance,
- . leur nature "réticulohistiocytaire" prédominante,
- . leur habituelle radiosensibilité,
- . leur évolution à malignité atténuée marquée par une extension longtemps localisée et une tendance à la récurrence in situ.

b) Synonymes : De nombreux cas similaires ou supposés tels ont été rapportés dans la littérature, essentiellement par des auteurs français et italiens, sous de nombreux termes : "réticulomatose cutanée à évolution lente" avant la description de CROSTI (220), "histiocytome malin" (219), "réticulohistiocytome du dos de l'adulte" (59) (138), "réticulose de CROSTI" (104) (105), "réticulose cutanée circonscrite à évolution lente" (7) (91) (249), "lymphoréticulopathie cutanée lentement évolutive" (243), "réticulose cutanée du dos à tumeur unique" (244), "réticulose cutanée histiomonocytaire lentement évolutive ou chronique" (112) (135).

2) Autres problèmes terminologiques :

Comme nous l'avons souligné la multiplicité des écoles et des terminologies rend d'une extrême complexité la recherche de tumeurs histiocytaires cutanées. Il nous a donc fallu rechercher ces cas sous d'autres termes que ceux cités ci-dessus parmi les lymphomes cutanés, parmi les "réticuloses" cutanées localisées considérées par leurs auteurs comme histiocytaires, avec toutes les incertitudes que l'on sait puisque la presque totalité de ces ex-"réticuloses" est d'origine lymphocytaire.

C'est ainsi que des cas "possibles" ont été retrouvés sous les termes de "réticulose histiocytaire maligne" (195), "réticulose cutanée localisée" (20) (83) (95) (256) (274), "réticulosarcome" (82) (182), "réticulose dorsale" (17) (18), "réticulose histiomonocytaire" (69) (125) "à plaque unique" (247),

"réticulose maligne" (70) (245) "à localisation tumorale" (31), "à plaque unique" (71), "localisées" (84), "lymphoréticulose cutanée" (242), "réticulohistiocytosarcome" (107), "reticulum cell lymphoma" (102).

Nous n'avons bien entendu pas retenu les "reticulum cell sarcomas" cutanés (131) selon l'optique de RAPPAPORT.

B - DIFFICULTES CYTOLOGIQUES.

Il s'agit du problème fondamental de cette étude, s'appliquant à notre observation comme aux autres "réticuloses". L'analyse des cas supposés être comparables au nôtre, quelle que soit leur dénomination, est rendue hautement hypothétique du fait de la grande incertitude concernant la véritable nature des cellules en cause. De nombreux travaux datent en effet de plusieurs dizaines d'années, époque à laquelle l'identification cellulaire n'était fondée que sur des critères morphologiques obtenus par la seule microscopie standard.

Nous avons déjà insisté à plusieurs reprises sur ces problèmes et nous n'y reviendrons pas tout comme nous ne reviendrons pas sur les critères d'identification de certitude de l'histiocyte. Rappelons cependant encore que de nombreux travaux ont fait la preuve des analogies morphologiques pouvant exister entre les histiocytes et des cellules qui auraient autrefois été considérées comme tels et qui sont en fait des immunoblastes voire des fibroblastes actifs.

Il résulte de ceci que si l'on excepte certains cas récents bien étudiés il est très probable que nombre de cas supposés correspondre à des tumeurs cutanées histiocytaires ne sont en fait, faute d'une certitude cytologique, que des proliférations lymphocytaires, immunoblastiques ou même conjonctives.

Dès lors il nous faudra toujours garder à l'esprit que la plupart des cas considérés dans cette étude ne sont que "probables" ou même bien souvent simplement "possibles".

C - DIFFICULTES NOSOLOGIQUES.

Ce troisième type de problèmes dérive du démembrement récent des "réticuloses" tel que nous l'avons envisagé précédemment. Il dérive aussi du

concept anglo-saxon de "lymphomes" regroupant proliférations lymphocytaires et histiocytaires.

Comme nous le reverrons il nous semble, avec d'autres, être en présence d'une affection originale et autonome ne prenant pas place parmi les lymphomes cutanés malins.

D - EN SOMME :

La notion

- d'une affection autonome au sein des hémato dermatoses primitives,
- d'une terminologie aussi variée que souvent imprécise ou dépassée,
- d'une nature histiocytaire incertaine de nombreux cas,
- et par conséquent d'une dénomination probablement usurpée de certains "réticulohistiocytomes"

devait nous conduire à proposer le terme d'"histiocytosarcome cutané" que nous justifierons plus complètement après en avoir envisagé les cas "possibles" puis les cas "probables ou certains".

IV - SYNTHÈSE DES CAS "POSSIBLES" D'HISTIOCYTOSARCOMES CUTANÉS.

Nous n'avons pris en compte dans ce groupe que les cas de tumeurs (ou nodules ou placards) cutanées isolés, quelle que soit leur terminologie et supposées histiocytaires sur de simples données de microscopie optique.

Ces cas "possibles", incluant en particulier ceux de CROSTI, peuvent être retrouvés décrits de façon détaillée dans trois thèses : COURSANGE en 1970 (59), AMPRINO en 1976 (7) et GAMBY en 1977 (104). Il faut d'ailleurs remarquer que ces travaux ne comportent pas tous les mêmes cas soulignant encore, si besoin en était, les incertitudes de nombre d'entre eux.

Nous avons donc choisi de ne pas les détailler du fait de leur nature histiocytaire douteuse pour préférer en tirer une synthèse, avec toutes les réserves déjà faites quant à l'homogénéité de ce groupe dont bien souvent chaque cas pourrait être discuté à l'infini faute de certitude histopathologique.

Dans un premier temps nous analyserons les cas "possibles" à localisation dorsale se rapprochant de ceux de CROSTI, puis les cas à localisation extradorsale, avant dans un troisième temps d'en dégager les conclusions essentielles.

A - LES OBSERVATIONS DE CROSTI ET CELLES S'EN RAPPROCHANT (DORSALES)

1) Recensement :

Sept cas de CROSTI (61) et 22 autres observations, à majorité franco-italiennes, ont été recensées. Ces dernières ont été publiées sous divers termes déjà cités mais sont toutes à point de départ dorsal.

Ce sont un cas de BEUREY et coll. (17) (18), un cas de CAINELLI (37), quatre cas de CERUTTI et SANTOIANI (47), deux cas de DE GRACIANSKY et coll. ((74) (75), deux cas de GAMBY (104) (105) reprenant TEMIME (243) (244), un cas de MARCHINI (158), un cas de MONACELLI (162), un cas de PIERARD et KINT (182), un cas de RENKIN (195), un cas de RIMBAUD et coll. (200), six cas de THIERS et coll. (248) (249) et un cas de WORINGER et coll. (274).

Il est probable que tous les cas analogues ne sont pas recensés et l'on s'étonne en effet de ne trouver que des observations franco-italiennes.

2) Conditions étiologiques :

La prédominance masculine est nette (70 % des cas environ) (104) (249).

L'âge moyen de début est de 45 à 50 ans.

Il n'existe pas d'antécédents notables et en particulier pas de dermatoses préexistantes.

3) Mode de début :

Il est le plus souvent asymptomatique pouvant ne pas attirer l'attention pendant plusieurs mois (249). Le plus souvent un nodule rose violacé ou des placards infiltrés inaugurent le tableau, plus rarement des macules ou des érythèmes parfois arciformes s'infiltrant peu à peu.

4) Topographie :

Les lésions sont circonscrites au dos, en général groupées dans une même région scapulaire ou interscapulaire, parfois plus étendues (162).

On ne retrouve pas de lésions cutanées à distance sauf dans quelques observations : face (61), cuir chevelu (249), sein (17), thorax (37).

5) Aspect clinique à la phase d'état :

Les lésions se présentent essentiellement comme des formations nodulaires ou tumorales augmentant lentement de volumes :

- un ou plusieurs nodules rouge rosé ou violacés
- une ou plusieurs tumeurs apparues le plus souvent en peau saine, parfois sur une plaque infiltrée, souvent de couleur violacée ou "lie de vin",

La consistance des lésions est habituellement dure et l'adhérence aux plans profonds est fréquente. On observe habituellement une surface irrégulière ou mamelonnée, parfois télangiectasique ou "en peau d'orange", qui peut s'ulcérer (37) (249). Le centre est parfois déprimé avec un bourrelet périphérique (195).

Ces lésions sont indolores et seuls quelques auteurs (61) (200) notent un léger prurit.

6) Signes associés :

Quelques cas s'accompagnent d'adénopathies, en général dans le territoire lésionnel (61) (162). Celles-ci, rares au début, pourraient signer le virage évolutif de la maladie vers une malignité beaucoup plus marquée (104).

Il n'existe jamais d'altération de l'état général sauf dans un cas (162), ni de fièvre, ni d'hépatosplénomélagie.

7) Bilan paraclinique :

a) Hématologique : Il n'est curieusement perturbé que dans les cas de CROSTI (61) avec lymphomonocytose sanguine en général relative voire discutable et parfois présence de "cellules endothéliales", de "déformations nucléaires des lymphocytes", de "lymphocytes histioïdes"...

Le même auteur retrouve inconstamment une hyperplasie lymphomonocytaire médullaire considérée comme réactionnelle.

Les autres auteurs ne signalent aucune anomalie sanguine ou médullaire à l'exception d'un cas avec leucopénie sanguine (74).

b) Immunologique : Ces cas ne comportent aucune étude immunocytologique des cellules tumorales.

Les tests cutanés d'hypersensibilité retardée montrent dans un cas (174) une diminution de l'immunité cellulaire. Dans les deux autres cas où ils ont été pratiqués ils se révèlent normaux (104).

Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sanguines, lorsqu'elles ont été réalisées, sont normales.

c) Radiologique : Radiographies pulmonaires et lymphographie abdominale ne montrent pas d'aspect pathologique dans les cas où elles sont rapportées (104) (105) (174) (200) (249).

Le cas n° 2 de CROSTI (61) présente moins d'un an après le début une vaste zone d'ostéolyse maligne sacrée et iliaque gauche.

d) Scintigraphique : Les scintigraphies hépatospléniques mentionnées sont normales (104) (200).

8) Histologie cutanée (microscopie optique) :

Nous nous limiterons à exposer les principales caractéristiques histologiques de ces 29 cas.

a) Structure histologique : Elle varie peu d'une observation à l'autre.

. Le derme moyen est envahi par un infiltrat dense et homogène prédominant autour des vaisseaux et des annexes, pouvant secondairement fragmenter et détruire les faisceaux de collagène et le réseau élastique.

. L'épiderme est toujours respecté tout comme, le plus souvent, une mince bande de derme superficiel (absence d'épidermotropisme).

. Les limites inférieures de l'infiltrat sont beaucoup moins nettes : des coulées plongent fréquemment vers le derme profond et l'hypoderme.

b) Aspect cytologique : Etudié par l'anatomopathologie et assez souvent le dermogramme il est beaucoup moins tranché et varie d'un cas à l'autre.

Il existe schématiquement une prolifération de grandes cellules claires de forme variable, aux noyaux pâles, vésiculeux, spongieux, souvent irréguliers, parfois monstrueux. Les mitoses sont assez nombreuses (104) (105) (162) (195).

Selon les cas ou le moment de la biopsie cette prolifération est interprétée comme "réticulohistiocytaire", "histiocytaire", "réticulaire" ou "histiomonocytaire".

Elle s'accompagne le plus souvent d'une population lymphocytaire relativement abondante (infiltrat souvent qualifié de "lympho-réticulohistiocytaire"), parfois considérée comme pathologique et dont l'importance paraît augmenter avec l'ancienneté des lésions. Un "polymorphisme" peut ainsi résulter de cet aspect varié en taille et en aspect des cellules de l'infiltrat. Mais on ne retrouve apparemment pas le caractère granulomateux du mycosis fongoïde ou de la maladie de HODGKIN (exception faite du cas n° 1 de CROSTI).

La plupart des auteurs affirment la malignité sur l'existence d'"atypies" d'interprétation délicate, variables dans le temps et sans relation avec l'allure évolutive. Ils concluent ainsi souvent à un "réticulosarcome", un "lymphoréticulosarcome" ou une "réticulose maligne".

L'instabilité des caractères cytologiques est d'ailleurs remarquable dans certains cas (74) (158) (249) où des biopsies ont été pratiquées sur une longue période. On aboutit alors à une succession de diagnostics : néoformation conjonctive, lymphodermie, sarcome à cellules polymorphes, "réticulose" histiomonocytaire, mycosis fongoïde non épidermotrope, lymphocytome cutané, maladie de HODGKIN à localisation cutanée...

THIERS et coll. (249) soulignent d'ailleurs le manque de spécificité des formes à composante lymphocytaire marquée qui se confondent avec "certaines lésions cutanées de leucémie lymphoïde chronique".

9) Biopsies ganglionnaires :

Deux cas de CROSTI (61) montrent un aspect de "réticulosarcome à cellules monomorphes" (obs. n° 1) et une structure "proche de la lymphogranulomatose maligne" (obs. n° 4).

Le cas n° 1 de THIERS (249) retrouve des cellules "réticulaires" anormales de type "pré-Sternberg".

MONACELLI (162) rapporte une prolifération d'"éléments volumineux de type histiocytaire" avec de nombreuses mitoses.

10) Microscopie électronique :

Elle n'a été pratiquée dans aucun de ces cas puisque nous avons regroupé les observations comportant au moins une étude ultrastructurale dans le groupe des cas "probables" ou "certains".

11) Evolution :

Les lésions semblent évoluer par poussées et de longues périodes d'état stationnaire sont fréquentes (104).

Des régressions spontanées sont possibles, le plus souvent partielles (61) (104) (105) (162), en particulier après biopsie. Mais les récidives in situ ou dans un territoire voisin sont inexorables, parfois tardives (18).

Il existe souvent un contraste marqué entre un aspect histologique malin et une évolution clinique particulièrement lente, ce qui paraît constituer un des traits caractéristiques de ces observations (249).

La durée moyenne des cas suivis jusqu'au décès des malades est d'environ 10 ans (104) avec des survies parfois bien supérieures pouvant atteindre 30 ans (162). Certains auteurs (91) (104) (249) font d'ailleurs de cette "évolution lente" un critère diagnostique par opposition à la statistique de FREEMAN (100) faisant état d'une moyenne de survie d'environ 5 ans pour les lymphomes malins non-hodgkiniens extranodaux.

Par ailleurs des affections intercurrentes peuvent parfois être à l'origine du décès (249).

Enfin GAMBY et coll. (104) (105) insistent sur la possibilité de survenue d'un tournant évolutif vers la malignité après quelques années. Ce virage serait annoncé par la survenue d'adénopathies (sarcome cutanéoganglionnaire indifférenciable des "réticulosarcomes" ganglionnaires primitifs), et le décès surviendrait alors dans un tableau de cachexie ou de dissémination viscérale (61) (249). Ces cas paraissent cependant rares.

12) Traitement :

La sensibilité des lésions à toutes les thérapeutiques est remarquable. Mais le plus souvent la guérison ou l'amélioration obtenues par la corticothérapie générale (37) (104) (162) ou locale (249), par l'"auto-histiothérapie" (248), par l'exérèse chirurgicale (18) (182) (247) (274) ou par les antimitotiques (104) (249) ne sont que transitoires et les récidives à plus ou moins brève échéance semblent la règle.

Aussi plusieurs auteurs (7) (91) (104) (105) considèrent-ils que la radiothérapie ou l'électronthérapie focalisées (200) représentent le meilleur traitement étant données la topographie des lésions et leur lenteur évolutive. En effet la radiothérapie entraîne constamment une fonte rapide et complète des lésions, et en cas de récurrence la radiosensibilité reste totale.

B - OBSERVATIONS DE "RETICULOSES" LOCALISEES EXTRA-DORSALES.

1) Définition et recensement :

En 1971 THIERS et coll. (249) insistent sur le fait que les "réticuloses" circonscrites à évolution lente de l'extrémité céphalique doivent être mises sur le même plan que les localisations dorsales du "type CROSTI" car elles possèdent les mêmes caractéristiques essentielles.

En 1977 GAMBY (104) estime que les "réticuloses" circonscrites ayant les particularités cliniques et évolutives du "réticulohistiocytome du dos" forment une entité, sans préjuger leur localisation qui n'est donc plus retenue comme argument diagnostique.

Nous avons ainsi recensé 24 cas de "réticuloses" localisées extra-dorsales publiés sous les divers termes déjà évoqués. Nous n'avons pas retenu certaines observations trop incertaines ou récentes (12) (217).

Ces 24 cas sont représentés par un cas de BAZEX et coll. (13), un cas de BOLGERT et FISCHER (20), un cas de BUREAU et coll. (31), un cas de CUILLERET et PHILIPPE (62), trois cas de DEGOS et coll. (69) (70) (71), deux cas de DUPONT (82) (83), un cas de ELALOUF et GRUPPER (84), un cas de FIVET et REGINSTER (95), un cas de FROMER (102), un cas de GATE et coll. (107), un cas de GROSSHANS et coll. (112), un cas de JOULIA et LE COULANT (125), trois cas de LAPIERE (135), deux cas de PAUTRIER et coll. (178) (179) repris par SEZARY (220), un cas de TEMIME et coll. (242), un cas de TEXIER et DELAUNAY (245), un cas de THIERS et coll. (247) et un cas de TRAMIER et MATHIEU (256).

Il est là aussi très probable que ce ne sont pas les seuls cas de "réticuloses circonscrites à évolution lente" et il faut d'ailleurs noter que la plupart de ces observations sont françaises.

2) Caractéristiques essentielles de ces cas :

Nous ne les détaillerons pas puisque nous avons déjà souligné les analogies existant avec le groupe précédent à localisation dorsale.

Notons du point de vue topographique la prédominance au front, au thorax et au cuir chevelu, régions d'élection des hyperséborrhées (104). Mais d'autres localisations peuvent se voir : nez (102) (245), menton (179), oreille (83), périnée (69), fesses et cuisses (70), jambe (71), bras (112)...

La prédominance masculine disparaît dans ces cas (104).

On retrouve des lésions présentant volontiers un bourrelet périphérique avec atrophie centrale (comme dans notre observation) (13) (71), pouvant s'ulcérer (112) et régresser spontanément (125) (135).

De même les bilans d'extension demeurent négatifs et les images histologiques le plus souvent "lymphohistiocytaires" sont variables dans le temps (112). A nouveau plusieurs auteurs notent la difficulté d'affirmer la malignité sur des critères cytologiques (71) et la fréquente discordance entre une histologie inquiétante et une évolutivité lente (13).

Les mêmes thérapeutiques sont proposées, en particulier l'électron-thérapie dans les cas récents (245). Les récurrences demeurent cependant habituelles après chirurgie (20) (178) (247), électrocoagulation (256), anti-mitotiques (84) ou radiothérapie (70) (73) (84) (107) (135).

Enfin des évolutions extrêmement prolongées sont aussi rapportées parfois supérieures à 30 ans (112) avec dans un cas (70) localisations neurologiques, ganglionnaires, pleurales et gastriques.

C - DISCUSSION DE CES CAS "POSSIBLES".

Si certains cas, bien qu'incomplètement inventoriés, se rapprochent de notre observation (195) cliniquement ou histologiquement, il apparaît en fait à l'évidence que ce groupe d'hématodermies circonscrites est totalement hétérogène. Nous l'avons dit, chaque cas pourrait être discuté à l'infini, faute de preuves, tant sur sa terminologie que sur sa nature ou son évolution. Ce groupe paraît d'ailleurs d'autant plus artificiel qu'il n'est presque constitué que d'observations belges, italiennes ou françaises comme si les auteurs anglo-saxons n'avaient pas le privilège d'observer de tels cas...

1) Le problème de l'identification des cellules :

Nous ne reviendrons pas sur ce problème qui, nous l'avons dit, est à la base même de tous les doutes concernant ces cas. Il apparaît clairement dans ces observations et COURSANGE (59) rappelle dans sa thèse les difficultés de différencier lymphocytes et histiocytes pathologiques en microscopie optique.

2) Diversité des diagnostics possibles :

Il nous paraît à postériori tout à fait vraisemblable que ces "réticuloses localisées type CROSTI" comprennent les formes peu évolutives de tous les types d'hématodermies primitives ou secondaires se manifestant de façon localisée pendant une période plus ou moins longue.

C'est ainsi qu'il est possible selon les cas de discuter les lymphomes non épidermotropes (autrefois étiquetés comme "réticuloses") (13) (256), le mycosis fongoïde dans sa forme tumorale non épidermotrope (135), la maladie de HODGKIN (61), les localisations cutanées de certaines hémopathies telles la LLC (249) ou d'autres (75), les pseudolymphomes (125), les plasmocytomes (247) voire la sarcoïdose (135) (178), le lupus érythémateux chronique (135), le dermatofibrosarcome (74)...

3) Le problème des doubles populations :

Comme nous l'avons vu la plupart des observations font état d'infiltrats mixtes lymphohistiocytaires, lesquels ne présentent pas toujours des critères évidents de malignité, majorant ainsi les problèmes diagnostiques.

Il est en effet théoriquement possible de se demander dans certains cas quelle est la population proliférante puisqu'en principe "un seul clone cellulaire tumoral prolifère" (78) et "l'étude histologique ne permet pas facilement de préciser la lignée cellulaire en cause ("réticulaire" ou lymphoïde) d'autant que les deux types de cellules peuvent être associés dans la même prolifération" (15).

Ceci constitue donc un argument supplémentaire pour supposer que certains cas correspondent à des affections lymphocytaires avec "réaction macrophagique secondaire" et justifie une étude histologique précoce et complète.

4) Le problème de la malignité et de l'évolutivité :

a) Malignité cytologique : Soulignons à nouveau les difficultés de la définition cytologique de la malignité dans le domaine des hémato dermaties (71) avec la fréquente discordance clinico-histologique (cf chapitre 2 : VII B).

L'étude histologique des cas les plus comparables cliniquement laisse en effet souvent apparaître de grandes différences et les anciennes distinctions de SEZARY et DEGOS entre "réticuloses hyperplasiques, dysplasiques, deutérop lasiques ou néoplasiques" semblent bien artificielles lorsqu'on considère l'évolution ultérieure. C'est ainsi que beaucoup de "réticuloses" dites "hyperplasiques", dont l'infiltrat est dépourvu de cellules anormales en microscopie optique ("atypies") ou pauvre en mitoses, ont cependant une évolution récidivante et envahissante (104). Inversement, nombre de "réticulosarcomes" histologiques ont une malignité clinique très modérée (13) (135).

Ainsi, de même qu'il existe des infiltrats lymphocytaires cutanés bénins difficiles à distinguer d'authentiques lymphomes malins (229), il semble que seule l'évolution à long terme puisse permettre de juger la malignité des proliférations supposées histiocytaires.

b) Evolutivité : Tous ces cas peuvent donc paraître arbitrairement sélectionnés si l'on insiste pour les regrouper sur une "évolution lente" puisque toute hémato dermatie maligne possède un potentiel évolutif variable. Une étude de KIM et coll. (131) ne retrouve-t-elle pas seize "reticulum cell sarcoma" cutanés dont cinq évoluent lentement et pourraient être inclus dans ces observations si l'on ne savait pas que cette hémato dermatie est lymphocytaire B...

De même FREEMAN (100) estime que les lymphomes cutanés malins ont un bon pronostic global avec une survie à 5 ans qui serait voisine de 70 %. Les tumeurs histiocytaires n'auraient donc pas l'apanage de l'évolution lente et ce critère n'a donc aucune valeur de présomption quant à la nature des cellules malignes.

5) Conclusions :

Ainsi il nous semble que bien des hématochromes, surtout lorsqu'elles sont primitives, peuvent être localisées ou disséminées et peuvent présenter :

- des lésions nodulotumorales violacées,
- un infiltrat dermique moyen et profond "lymphohistiocytaire" en microscopie optique,
- une évolution lente,
- une radiosensibilité marquée,
- une tendance à la récurrence

et qu'en aucun cas ces arguments ne peuvent permettre de les regrouper sous la même étiquette. Par contre si le terme "réticulohistiocytome" (ou ses synonymes) sous-entend une prolifération histiocytaire, celle-ci devrait être formellement démontrée pour porter un tel diagnostic et bien des cas que nous avons envisagé ne pourraient probablement prétendre à ce diagnostic.

Il apparaît donc évident, et nous le répétons encore, qu'avant de les considérer comme histiocytaires, il faille pousser plus loin les investigations des tumeurs cutanées, ce qui nous conduit à aborder le groupe des cas "probables ou certains".

V - LES CAS "PROBABLES OU CERTAINS" D'HISTIOCYTOSARCOMES CUTANES.

Un ensemble de particularités cliniques (aspect des lésions, topographie circonscrite, évolution favorable en dépit de signes histologiques de malignité), associées à des investigations complémentaires (microscopie électronique, immunoenzymologie...) suggérant ou affirmant la nature histocytaire du processus malin, semble bien soutenir l'intuition de CROSTI et de ceux qui l'ont suivi si l'on admet qu'ils voulaient individualiser une prolifération cutanée tumorale maligne de nature histocytaire.

Nous avons pu retrouver quelques observations récentes allant dans ce sens et se rapprochant de la nôtre.

A - OBSERVATION DE LAUGIER et coll. (138).

Cette observation a été publiée en 1974 sous l'appellation de "réticulohistiocytome du dos de l'adulte ou réticulose cutanée circonscrite à évolution lente".

1) Histoire clinique :

Un homme né en 1916, sans antécédents particuliers, est vu à l'âge de 56 ans (en 1972) pour deux volumineuses tumeurs du dos. Celles-ci ont débuté une dizaine d'années auparavant dans la région interscapulaire par une petite plaque rouge et infiltrée surgie en peau saine. Cette lésion indolore devait s'étendre lentement alors que ses bords se surélevaient nettement par rapport au centre. Quelques années plus tard une seconde lésion apparaît au dessous de la précédente et évolue de façon identique. Le malade n'étant pas gêné ce n'est qu'à l'occasion d'un examen général qu'il est adressé à l'hôpital.

Il existe alors deux volumineuses tumeurs indolores de la région interscapulaire. La première dans l'ordre chronologique est grossièrement circulaire (15 cm de diamètre), dure, lisse, adhérente aux plans profonds, rouge-violacée et parsemée de télangiectasies. Elle est formée d'un volumineux bourrelet périphérique nettement surélevé de 2 à 3 cm de large et d'un centre déprimé de même couleur. L'aspect est grossièrement celui d'un "fer à cheval".

La seconde tumeur, située en dessous de la précédente, est à peine moins volumineuse et présente les mêmes caractères mais sans bourrelet.

Il existe aussi 3 petits nodules de caractères identiques, dans la même région.

Enfin l'état général est bien conservé bien que le malade prétende avoir maigri de 13 kg dans les 6 derniers mois.

2) Données paracliniques :

NFP sanguine, VS, électrophorèse sérique et les divers dosages standards sont normaux.

L'immunoélectrophorèse montre des IgG et des IgM peu abondantes.

3) Histologie standard :

L'étude en microscopie optique fait évoquer le diagnostic de "réticulose maligne".

a) Première tumeur : Il existe un infiltrat dense et très monomorphe essentiellement situé dans la partie profonde du derme et dans l'hypoderme, totalement envahi, constitué presque exclusivement de cellules d'allure

histiocytaire. Ces cellules volumineuses à protoplasme clair ont un très volumineux noyau encoché ou bilobé, voire même monstrueux. A leur côté il n'existe que peu de lymphocytes.

b) Deuxième tumeur : Il existe un infiltrat homogène occupant toute la hauteur du derme, dissociant le tissu conjonctif, dans lequel on retrouve les mêmes cellules à noyau volumineux, très clair, avec un fin réseau chromatinien. Il existe plus de cellules lymphocytaires que dans la biopsie présente.

4) Microscopie électronique :

L'examen ultrastructural semble confirmer le caractère histiocytaire de l'infiltrat où l'on peut aussi noter un nombre variable de lymphocytes selon la zone examinée.

Les cellules histiocytaires, de grande taille, présentent d'importantes contorsions et invaginations de leur membrane communiquant parfois avec des saccules intracytoplasmiques.

Il existe une considérable vacuolisation cytoplasmique, complètement anarchique et parfois confluyente, aboutissant à des saccules aux limites irrégulières et sinueuses, pouvant isoler des groupes de mitochondries.

Le noyau, de grande taille, est excentré et très contorsionné. L'hétérochromatine a perdu sa disposition habituellement périphérique pour se disséminer dans le noyau en grumeaux ou en tourbillons mal limités, mêlés à l'euchromatine (aspect tigré). On observe aussi une absence fréquente de la membrane nucléaire en un ou plusieurs points permettant une diffusion intracytoplasmique des constituants nucléaires. Parfois cette absence est complète et on observe la chromatine dissociée mélangée aux vacuoles et aux mitochondries cytoplasmiques ou même dans l'espace extracellulaire.

Ces caractères contrastent avec la régularité de taille et de forme des lymphocytes, en moins grand nombre. De même, annexes et vaisseaux sont respectés bien que parfois entourés de cellules tumorales.

5) Evolution :

Aucun traitement n'est entrepris chez ce malade peu coopérant et qui continue de travailler normalement. L'évolution ultérieure n'est pas connue.

6) Commentaires :

Les auteurs assimilent ce cas à ceux de CROSTI (61) et de THIERS (249) se fondant sur l'aspect tumoral, la malignité évidente de l'histologie contrastant avec la durée d'évolution et le bon état général. Ils identifient les cellules de l'infiltrat par leur taille, leur extraordinaire vacuolisation intracytoplasmique et la pinocytose intense. Les anomalies nucléaires (jamais décrites jusque là) sont pour eux des signes sans équivoque d'atypie et de monstruosité cellulaires.

Les auteurs concluent sur l'importance de l'étude ultrastructurale pour la classification de telles lésions dans le chapitre toujours confus des "réticuloses malignes".

B - OBSERVATION DE GAMBY et COLL. (105).

En 1978, Th. GAMBY dans une étude synthétique de la "réticulose de CROSTI" reprend les deux cas personnels de sa thèse (104) auquel il adjoint un troisième cas ayant bénéficié, à la différence des précédents, d'une étude ultrastructurale. C'est ce dernier que nous rapportons.

1) Histoire clinique :

Un malade de 81 ans, insuffisant respiratoire et porteur d'un stimulateur cardiaque, est hospitalisé en 1977 pour détresse respiratoire. A cette occasion on découvre deux tumeurs interscapulaires n'ayant jamais motivé de consultation bien qu'évoluant de façon lentement progressive depuis 5 ans sans signe fonctionnel ni général.

Ces deux tumeurs, parfaitement circonscrites et entourées de peau saine, ont un diamètre respectif de 6 et 4 cm environ. L'une est hémisphérique, l'autre est formée d'un bourrelet infiltré à contours circinés et un centre ulcéré recouvert d'un enduit fibrineux. Leur coloration est rouge brun et leur surface parsemée de zones jaunâtres et de télangiectasies.

Une adénopathie axillaire droite, ferme, mobile et indolore, apparaît en cours d'hospitalisation.

2) Données paracliniques :

L'hémogramme, le myélogramme et l'étude des fonctions immunitaires ne montrent pas d'anomalies notables.

La recherche d'adénopathies médiastinales est négative.

3) Histologie standard :

a) Biopsie cutanée : Il existe un infiltrat compact envahissant la presque totalité du derme à l'exception d'une mince bande de derme superficiel, de caractère franchement néoplasique, parcouru de nombreux vaisseaux aux parois hyalinisées.

Cet infiltrat est fait d'éléments plus ou moins monomorphes à cytoplasme clair et dont la membrane cellulaire est mal visible. Les noyaux sont clairs avec de nombreux nucléoles et une chromatine dispersée. Leur forme est ovale ou réniforme et souvent profondément indentée. Les mitoses sont nombreuses.

L'aspect est celui d'un "sarcome histiocytaire".

b) Ganglion axillaire : Il existe une homogénéisation avec envahissement massif par des éléments malins d'allure histiocytaire semblables à ceux du prélèvement cutané.

4) Microscopie électronique :

L'étude ultrastructurale permet d'observer des nappes cellulaires compactes où se mêlent quelques lymphocytes et de très rares plasmocytes. L'élément dominant est représenté par de volumineuses cellules de nature histiocytaire.

La membrane cytoplasmique de ces dernières émet de nombreuses expansions. Le cytoplasme abondant est très riche en organelles (mitochondries, appareil de Golgi) et comporte des signes de macrophagie.

Le noyau de grande taille, indenté, comporte un ou deux nucléoles et la membrane nucléaire est toujours conservée. On observe deux types chromatiniens selon les cellules : le plus souvent chromatine très immature répartie de façon homogène, ailleurs hétérochromatine plus abondante et périphérique.

5) Evolution :

Une électrothérapie locale de 5200 rads en 7 semaines fait disparaître les tumeurs avec cicatrisation complète. Une cobaltothérapie de 5000 rads est effectuée au niveau du creux axillaire droit.

Six mois plus tard l'état général est bon, il n'existe pas de récurrence cutanée mais on note deux adénopathies de 2 cm de diamètre, mobiles, élastiques et indolores dans le creux sus-claviculaire droit.

Réadmis pour bilan le malade fait une chute et décède dans un tableau de coma progressif.

6) Commentaires :

Les auteurs rangent cette observation dans les "réticuloses de CROSTI" dont ils recensent les cas de la littérature et qu'ils définissent comme une hémato dermie maligne circonscrite d'évolution prolongée purement locale, de nature histiocytaire à la différence des lymphomes cutanés lymphocytaires. GAMBY rappelle le virage évolutif toujours possible tel qu'il l'avait décrit dans sa thèse (cf IV A 11) avec une évolution alors "analogue à celle des autres réticulosarcomes".

Les auteurs insistent aussi sur la variabilité du contingent lymphocytaire au cours des biopsies successives, rendant délicate l'interprétation histologique.

Ils rappellent également la radiosensibilité de l'affection et la fréquence des récurrences locales.

Enfin, à la suite de THIERS, ils rapprochent le "réticulohistiocytome du dos" de CROSTI des autres hémato dermies tumorales localisées chroniques non dorsales ou "réticuloses circonscrites à évolution lente". Ils n'évoquent cependant pas à ce propos les incertitudes concernant la nature des cellules tumorales de tous ces cas bien que soulignant que "la preuve de la nature histiocytaire repose sur des études ultrastructurales et des marquages membranaires".

C - LES DEUX CAS DE FAYOLLE ET COLL. (91).

En 1978 FAYOLLE et coll. reprennent deux cas de "réticulose cutanée circonscrite à évolution lente" déjà rapportés par AMPRINO dans sa thèse (7).

1) Histoire clinique :

a) Observation n° 1 : Un homme de 41 ans consulte en 1972 pour des lésions nodulaires du cuir chevelu et de la région présternale. L'histoire a

débuté 5 ans plus tôt par de petits placards présternaux rosés, légèrement en relief et indolents, d'évolution capricieuse. Quatre ans plus tard surviennent dans une zone alopécique pariétale gauche deux nodosités qui augmentent progressivement de volume et fusionnent.

En 1972 on note une tumeur pariétale arrondie de la taille d'une balle de ping-pong, lisse, rose violacée, dure, mobile et indolente. Il existe aussi une plage érythémateuse lilas présternale bordée de deux nodules rosés de la taille d'un pois, nettement infiltrés. Le reste de l'examen clinique est normal. La tumeur crânienne disparaît sous radiothérapie (2800 rads).

Quinze mois plus tard l'érythème présternal est bordé de trois nodules et on note trois petites plages érythémateuses dorsales.

Onze mois plus tard il existe quatre nodules présternaux et une seule zone érythémateuse dorsale, sans lésion crânienne.

Cinq mois plus tard, fin 1974, la tumeur crânienne a récidivé et est identique à celle de 1972 après 3 semaines d'évolution. Il existe aussi 5 zones érythémateuses et 3 nodules thoraciques antérieurs et 3 de chaque dans le dos.

Onze mois plus tard on note à côté du nodule céphalique (qui a été irradié) un second nodule récent, de même qu'en région sus-mamelonnaire droite.

Sept mois plus tard, en juin 1976, après 9 ans d'évolution, il existe une plaque mamelonnée crânienne de la taille d'une paume de main, quatre zones érythémateuses thoraciques antérieures. Dans le dos ces dernières sont alors mal individualisées et on note un petit nodule.

En mars 1977 l'état reste stationnaire alors que l'examen clinique est par ailleurs normal et que l'état général demeure satisfaisant.

b) Observation n° 2 : Un homme de 58 ans consulte en 1974 pour un placard nodulaire lombaire.

L'histoire paraît débiter 15 ans plus tôt en 1959 par un "kyste" interscapulaire dur et rosé enlevé chirurgicalement. Quelques érythèmes se produisent de façon intermittente autour de la cicatrice les années suivantes. En 1963 une tuméfaction rose vif de la taille d'une mandarine survient dans la même région dont on pratique l'exérèse. L'histologie répondant "réticulosarcome" une radiothérapie locale complémentaire est réalisée. Par la suite le malade ne signale que des "rougeurs"

intermittentes dorsales, lombaires ou présternales.

En janvier 1974 apparaît un placard médiolombaire rosé, mal limité, infiltré, légèrement saillant, de 11 cm sur 6, qui motive la consultation. Celui-ci est parsemé de cinq nodules de la taille d'un pois à celle d'une cerise. L'examen clinique est normal et trois mois plus tard les lésions sont très affaissées sans traitement.

En février 1975 les lésions lombaires sont à peine visibles alors qu'on retrouve dans la région xyphoïdienne une nappe érythémateuse parsemée de trois nodules sans autre anomalie de l'examen clinique.

En janvier 1976 il existe une petite récurrence lombaire (deux plaques érythémateuses non infiltrées) et un nodule sous-scapulaire droit.

En février 1977 il existe une discrète plage rosée paraxyphoïdienne et cinq nodules plats discrètement infiltrés et non colorés dans la région lombaire. L'examen clinique est toujours normal et l'état général reste satisfaisant.

2) Données paracliniques :

Dans les deux cas hémogrammes, électrophorèses, radiographies osseuses (crâne, sternum, côtes, colonne) et thoraciques resteront toujours normaux, tout comme myélogrammes et immunoélectrophorèses.

Les tests cutanés sont positifs.

3) Histologie standard :

a) Observation n° 1 :

. Cuir chevelu 1972 : alors que le derme superficiel n'est pas modifié il existe dans le derme moyen des nodules infiltrants très denses assez monomorphes, englobant les annexes. Ils sont constitués de cellules mononucléées de type histiocytaire avec parfois un noyau monstrueux et des mitoses. Il existe aussi un petit contingent de cellules à caractère lymphoïde. Suspicion de "réticulose histiomonocytaire".

. Nodule thoracique 1972 : infiltrat beaucoup moins important surtout périvasculaire et périannexiel dans le derme moyen et profond avec les mêmes caractères que le précédent : aspect de "réticulose maligne".

. Nodule thoracique 1974 : important infiltrat du derme moyen avec coulées périvasculaires, composé de cellules de type lymphocytaire et histiocytaire, ces dernières présentant des atypies. Aspect d'hématodermie maligne de type histiomonocytaire.

. Nodule dorsal 1974 : infiltrats tumoraux et granulomateux du derme moyen, surtout constitués de cellules mononucléées de type histiocytaire avec un noyau parfois très anormal. On observe quelques lymphocytes, plasmocytes et polynucléaires éosinophiles. Aspect plus en faveur d'un mycosis fongoïde non épidermotrope ou d'une localisation cutanée de maladie de HODGKIN que d'une "réticulose".

. Nodule thoracique 1976 : trois gros nodules infiltratifs péri ou parafolliculaires dont l'aspect évoque un lymphocytome cutané avec des réserves pour une hématodermie lymphoïde.

b) Observation n° 2 : Nodule du dos 1974 : infiltrat tumoral occupant la plus grande partie du derme, sauf une mince bande superficielle, et se disposant dans le derme profond en larges coulées périvasculaires ou périannexielles. La plupart des cellules, d'assez grande taille, à cytoplasme clair, comportent un noyau irrégulier parfois réniforme et semblent appartenir à la lignée histiomonocytaire. Les autres sembleraient plutôt de caractère lymphoïde. Hématodermie de type "réticulose" maligne histiomonocytaire avec fort pourcentage de cellules de type lymphoïde.

4) Microscopie électronique :

a) Observation n° 1 :

. 1974 : difficultés de lecture des détails cytologiques dues à un choc hypo-osmolaire. L'infiltrat dermique est composé soit de lymphocytes normaux, soit de lymphocytes stimulés, soit de cellules monstrueuses échappant à toute description. Enfin il existe des plages de plusieurs cellules à cytoplasme clair contenant de nombreuses microvacuoles, peu de mitochondries et d'ergastoplasme, et dont l'appareil de Golgi est rarement visible. Ces cellules semblent appartenir à la lignée histiocytaire. Leur noyau est le plus souvent irrégulier, de caractère dysplasique, et dans certaines cellules on rencontre des inclusions "en batonnet" ou en "raquette".

. 1976 : aspect tout à fait comparable avec cependant une moins grande fréquence des irrégularités et des monstruosités nucléaires et un infiltrat lymphocytaire moins dense. Grandes cellules claires d'aspect histiocytaire.

b) Observation n° 2 : 1974 : infiltrat dermique composé d'une grande quantité de cellules dont l'analyse montre qu'il s'agit de lymphocytes. Ceux-ci isolent des plages constituées de quelques cellules au cytoplasme clair contenant de nombreuses vacuoles, peu de mitochondries, un appareil de Golgi rarement visible et de nombreux microfilaments. Certaines de ces cellules ont tout à fait l'ultrastructure d'histiocytes. D'autres sont remarquables par la grande irrégularité des contours de leur noyau, une chromatine en motte et un ou plusieurs nucléoles, ce qui leur donne un caractère inquiétant. D'autres enfin présentent des inclusions "en batonnet" ou "en raquette".

5) Immunocytoologie (typage cellulaire) :

a) Observation n° 1 :

. sang périphérique : les lymphocytes porteurs d'immunoglobulines de surface ne dépassent pas 5 %. Il s'agit surtout d'IgD et d'IgM.

. infiltrat cutané : le rendement d'extraction cellulaire a été faible. Il semble exister un faible contingent de cellules mononucléées non thymodépendantes (12 % de rosettes EAC) comprenant à la fois des lymphocytes B et des cellules histiomonocytaires. Le contingent de cellules thymodépendantes (rosettes E) est d'environ la moitié de l'infiltrat. Enfin un peu moins de 40 % des cellules sont dépourvues de marqueurs de surface et peut-être responsables de la prolifération tumorale.

b) Observation n° 2 : sang périphérique : 7 à 10 % des lymphocytes sont porteurs d'immunoglobulines de surface. Population lymphocytaire normale.

6) Commentaires :

Les auteurs recensent treize observations de "réticuloses circonscrites à évolution lente", la lenteur d'évolution (> 5 ans) leur paraissant un critère essentiel. Ils éliminent ainsi quatre des sept cas de CROSTI.

Ils reconnaissent cependant l'absence de concordance terminologique et nosologique entre la littérature inspirée de l'école française et celle d'origine anglo-saxonne.

Ils résument les caractères principaux de ces observations, déjà envisagés dans le groupe des cas "possibles", tout en soulignant qu'il est difficile sur certaines biopsies de distinguer l'infiltrat de la "réticulose" de celui d'une hématoïdémie lymphoïde (LLC surtout). Ils rappellent de même l'extrême variabilité dans le temps de l'aspect histologique, à l'origine de nombreux diagnostics successifs.

Ces mêmes auteurs notent la présence des deux populations (lymphocytaire et histiocytaire) en microscopie électronique, cette deuxième population étant pour eux confirmée dans leurs deux cas par la présence d'inclusions "en batonnet" ou "en raquette", et sa malignité objectivée par l'aspect "dysplasique" des noyaux.

L'absence de marquage cellulaire de 40 % des cellules de l'infiltrat par la technique des rosettes est interprétée, dans le cas n° 1, comme une dédifférenciation cellulaire, mais ne représente alors pas un argument d'identification des cellules.

Du point de vue nosologique les auteurs situent ces observations à la charnière entre proliférations histiocytaires bénignes et "lymphomes malins histiocytaires" (dont ils ne citent aucun cas), eux-mêmes distincts des lymphomes malins lymphocytaires non hodgkiniens, épidermotropes ou non. Ils soulignent cependant que tous les degrés de malignité semblent exister depuis la prolifération d'histiocytes non dystrophiques jusqu'à la prolifération histiocytaire sarcomateuse et que l'autonomie de ces affections repose sur leur originalité morphologique, topographique et évolutive.

Il faut toutefois reconnaître qu'il persiste un doute sur la nature des cellules impliquées dans ces deux cas tout comme il paraît discutable de les inclure dans des proliférations histiocytaires tumorales localisées du fait de leur grande variabilité dans le temps et leur caractère migrateur.

D - OBSERVATION DE SEIFERT ET COLL. (219).

Cette observation a été publiée en 1978 sous la dénomination "histiocytome malin de la peau avec vacuoles multivésiculaires".

1) Histoire clinique :

Un homme de 47 ans développe en mai 1975 deux nodules de la jambe droite d'apparition successive et qui augmentent lentement de volume. Une biopsie en octobre 1975 fait le diagnostic de tumeur maligne de classement difficile, et motive alors l'hospitalisation en dermatologie. Il existe alors à la face interne de la jambe droite deux tumeur rougeâtres, plates, indolentes, de la taille d'une amande, entourées d'une zone suspecte infiltrée et mal limitée. Le reste de l'examen clinique est normal et après une étude histologique des deux tumeurs le malade quitte le service sans traitement.

En juin 1976, réhospitalisation pour cinq tumeurs de la même région, volumineuses, en partie ulcérées et augmentant rapidement de taille. Il existe également deux gros nodules sous-cutanés de la taille d'un oeuf de poule à la face interne de la cuisse droite. L'examen clinique est toujours normal sans adénopathie inguinale en particulier, ni suspicion de métastase.

Une radiothérapie locale est entreprise (2800 rads au total) à laquelle on adjoint après quelques séances 2 mg de Vincristine par semaine. On assiste alors à une fonte des tumeurs avec rémission totale (simples cicatrices séquellaires) après quelques semaines. Le traitement est complété par une immunothérapie (BCG) et un an plus tard (août 1977) il n'existe aucune récurrence locale ou autre.

2) Données paracliniques :

Si l'on excepte une VS accélérée à 41 mm à la première heure, le reste du bilan biologique et radiologique reste normal pendant toute l'évolution.

3) Histologie standard :

Il existe un infiltrat très dense sur toute la hauteur du derme formant des masses tumorales respectant le plus souvent une bande de derme superficiel, touchant parfois l'épiderme sans le pénétrer, et formant des coulées en profondeur. De rares fibres de collagène ou de réticuline divisent le tissu tumoral en nids cellulaires et en périphérie les cellules malignes pénètrent entre les faisceaux de collagène.

En quelques points il existe des zones d'infiltrat lymphocytaire, en particulier périvasculaires, ou des cellules d'aspect épithélioïde.

Les cellules tumorales, d'une taille de 10 à 20 microns, parfois plus, sont le plus souvent rondes. Leur noyau très hyperchromatique, contient une hétérochromatine en mottes et un ou plusieurs nucléoles. Ces noyaux, le plus souvent ronds ou ovales, sont parfois très encochés ou en "fer à cheval" ou encore très segmentés (les différents segments étant alors reliés par de fins ponts chromatinien). Le cytoplasme, un peu éosinophile, contient des vacuoles de taille et de nombre variables et des inclusions peu nettes. Les mitoses, normales ou anormales, sont relativement nombreuses.

La coloration par le PAS objective dans de nombreuses cellules tumorales des inclusions cytoplasmiques intensément PAS positives, de taille et de forme variables. Les autres colorations (Masson, Soudan, Gomori) n'apportent pas d'informations supplémentaires.

4) Microscopie électronique :

a) L'étude ultrastructurale retrouve avant tout les cellules tumorales de forme le plus souvent ronde ou ovale :

- . La membrane cytoplasmique ne comporte ni desmosomes ni interdigitations. Par contre des aspects de protrusion sont fréquents de même que des microvillosités (à proximité des capillaires).

- . Les noyaux sont polymorphes, assez souvent segmentés avec des ponts de caryoplasme entre les segments. La membrane nucléaire s'interrompt parfois de même qu'il est possible d'observer de petites inclusions tubulaires ou granulaires intranucléaires.

- . Le cytoplasme est caractérisé par sa grande richesse en inclusions et en structures membranaires :

- On observe avant tout de volumineuses vacuoles limitées par une membrane, rondes ou irrégulières. Certaines sont presque vides, d'autres sont remplies de petites vésicules d'une taille de 0,03 à 0,1 micron. Mais la plupart sont tellement bourrées de vésicules que celles-ci sont presque indiscernables à moyen grossissement. Ces dernières vacuoles semblent souvent fusionner entre elles aboutissant au petit grossissement à une grosse masse de matériel osmophile. En plus des vésicules les vacuoles contiennent parfois des inclusions cytoplasmiques et des structures tubulaires formant des figures myéliniques.

- Des corps multivésiculaires (CMV) typiques, de plus petite taille que les vacuoles, sont également observés, limités par une membrane ou parfois deux. Ces CMV peuvent aussi contenir une inclusion cytoplasmique refoulant les vésicules à la périphérie (aspect en "bague à chaton").

- D'autres organites intracytoplasmiques sont observés : Golgi très développé, mitochondries assez petites, ribosomes libres, citernes ergastoplasmiques, parfois des faisceaux filamentaires incurvés, très rarement des corps denses et des gouttelettes lipidiques. On ne retrouve par contre ni granules de Langerhans ni structures vermiformes.

b) A côté des cellules tumorales il existe parfois des cellules allongées contenant des morceaux phagocytés de cellules tumorales en cours de destruction et de volumineuses inclusions rondes emplies d'un matériel granulaire.

5) Commentaires :

Les auteurs discutent ce cas à partir de nombreux articles auxquels nous avons fait référence à propos des CMV et de la pathologie histiocytaire cutanée (41) (45) (68) (101) (109) (115) (137) (204).

Ils pensent être en présence d'une tumeur maligne cutanée véritablement histiocytaire et isolée (sans arguments pour une affection systémique), tumeur très rare d'origine inconnue.

L'atteinte de la partie distale puis proximale de la jambe leur semble plus correspondre à une extension métastatique par voie lymphatique qu'à une atteinte multicentrique.

Ils soulignent les difficultés du diagnostic clinique pouvant faire discuter un dermatofibrosarcome de DARRIER-FERRAND, un mélanome achromique, un sarcome immunoblastique, un mycosis fongoïde à tumeur d'emblée ou la métastase cutanée d'une tumeur primitive.

Bien qu'ayant identifié les cellules tumorales uniquement sur des critères morphologiques, les auteurs rappellent que cette identification doit faire appel pour être formelle aux techniques histoenzymologiques. Ces arguments morphologiques sont les inclusions cytoplasmiques polymorphes et membranaires (typiques pour eux des néoplasies histiomonocytaires et peut-être secondaires à une dysrégulation membranaire, une activité phagocytaire exagérée ou une exocytose de divers produits) ainsi que l'aspect général de la cellule. Ils reconnaissent cependant qu'il n'existe aucun organe

spécifique de l'histiocyte et que ces arguments morphologiques peuvent s'observer dans toutes les affections histiocytaires même bénignes ou réactionnelles. Ils notent aussi que les ponts nucléaires sont très rarement observés mais ont été rapportés dans des cas de leucémies myélomonocytaires.

Enfin ils discutent longuement la nature des vacuoles géantes multivésiculaires non décrites à leur connaissance contrairement aux CMV (connus même dans l'histiocyte normal) ou aux figures myéliniques et en bague. Ils pensent que ce sont ces vacuoles qui sont visibles en microscopie standard sous forme d'inclusions PAS positives. Ils émettent l'hypothèse que ces mêmes vacuoles pourraient être dues à la transformation des CMV (comme cela a pu être induit expérimentalement) et seraient ainsi des lysosomes géants pouvant par ailleurs se condenser en inclusions denses. La richesse en hydrolases acides des CMV est rappelée à ce propos. SEIFERT et coll. concluent qu'il existe une profonde dysrégulation de l'activité membranaire de ces cellules, non contrôlée et liée à un stimulus inconnu, entraînant la formation de lysosomes "bizarres", stigmates de la malignité de l'affection.

Pour eux la place nosologique de ces véritables tumeurs histiocytaires malignes cutanées pures est très confuse puisque cette affection demeure très rare et mal définie histologiquement. Ils se réfèrent ainsi aux travaux de FU et coll. (103), STOUT et LATTES (233) et SOULE et ENRIQUEZ (228) dont nous avons parlé dans le chapitre précédent (III B 1) avec certaines réserves. Ils distinguent ainsi les formes peu malignes et partiellement fibroblastiques ("malignant fibrous histiocytomas", "atypical fibrous histiocytomas") et les formes véritablement malignes et correspondant à leur cas : "histiocytome malin", fait de cellules monomorphes rondes ou épithélioïdes souvent vacuolisées, sans composante fibreuse. Il faut noter que nulle mention n'est faite aux "réticuloses" ni aux cas rapportés par les écoles française et italiennes à la suite de CROSTI.

E - OBSERVATION DE ORTONNE ET Mme HERMIER (174).

Cette observation a été publiée en 1976 comme "réticulose cutanée du dos de l'adulte".

1) Histoire clinique :

Une femme de 67 ans consulte en juin 1975 dans le Service du Pr. THIVOLET (dossier H 3242) pour une tuméfaction lombosacrée.

Dans les antécédents on note une polyarthrite rhumatoïde évoluant depuis 1944.

L'histoire débute 6 mois plus tôt, en décembre 1974, par l'apparition d'une lésion rosée, plane, de la région lombosacrée qui augmente progressivement d'épaisseur et de volume.

Lors du premier examen on note une tuméfaction de la région lombosacrée en forme de croissant, surélevée, dure et infiltrée, non douloureuse mais légèrement prurigineuse, rouge cuivré, dont le volume semble stabilisé depuis un mois. L'état général est excellent, outre les arthralgies liées à la PR, mais l'examen clinique retrouve des adénopathies inguinales bilatérales.

2) Données paracliniques :

- . hémogramme, vitesse de sédimentation, électrophorèse des protéines, immunoélectrophorèse sanguine et urinaire : résultat normal,

- . recherche des cellules de Sézary circulantes : négative,

- . Latex : 1/40, Waaler-Rose : 1/16,

- . apposition et biopsie des ganglions inguinaux (Dr C. HERMIER) : aucun signe d'atteinte maligne,

- . myélogramme : normal,

- . radio thoracique, scintigraphie hépatosplénique : normales,

- . lymphographie simple : hypertrophie bénigne des ganglions iliaques et lomboaortiques, sans envahissement,

- . IDR tuberculinique à 10 unités : négative, candidine 1/1000 : négative, induction au DNFB (0,05 % - 0,5 % - 5 %) : négative à 48 heures.

3) Histologie standard : (n° 997.75, Dr C. HERMIER) :

On observe un infiltrat cellulaire extrêmement dense, nodulaire et tumoral, situé dans le derme moyen autour des capillaires, dans le derme profond en position périannexielle et dans l'hypoderme, mais respectant le derme superficiel et l'épiderme.

La plupart des cellules sont de grande taille, avec de gros noyaux arrondis, relativement irréguliers et fortement malléables, dont la chromatine est mal visible.

Les mitoses sont rares et on observe quelques plasmocytes et d'assez nombreux lymphomonocytes.

Aspect de "réticulose histiomonocytaire".

4) Etude ultrastructurale (Pr Ag H. PERROT) :

La prolifération cellulaire est de type histiocytaire. Certaines cellules présentent un réticulum endoplasmique très abondant et dilaté. La majorité des cellules sont riches en grains de sécrétion (granules denses) et en vacuoles. L'activité membranaire est faible et en certains points il existe sur la membrane des épaissements localisés. Le noyau est clair et assez régulier.

5) Evolution :

Sans traitement local ou général la tuméfaction involue et disparaît. En octobre 1975 une biopsie est pratiquée sur une macule résiduelle (2227.75) montrant un infiltrat dermique lymphocytaire sans allure tumorale. En décembre 1976 il n'existe plus aucune trace de la lésion ni aucun élément à distance.

6) Commentaires :

Cette observation est assimilée par ses auteurs à la "réticulose de CROSTI".

P. SOUTEYRAND reprend ce cas dans sa thèse (229) dans la rubrique "infiltrats histiocytaires cutanés bénins", à côté des infiltrats lymphocytaires bénins et des lymphomes cutanés malins. Il en rapproche certains cas de CROSTI (61), de LAUGIER (138) et de THIERS (249). Il avance l'hypothèse que ces formes bénignes correspondent à une population d'histiocytes n'ayant pas subi de transformation maligne. De même il rappelle que la plupart des sarcomes étiquetés autrefois "histiocytaires" (ou "réticulo-histiocytaires") correspondent en fait à des proliférations malignes d'immunoblastes, comme les ex-"réticuloses" intéressent des cellules de la lignée lymphoïde.

F - OBSERVATIONS DE ZALA ET COLI. (276).

Ces deux observations rapportées à Lausanne en 1979 sous le terme "réticulohistiocytomes de CROSTI" n'ont pas été publiées à ce jour. Par contre le Dr ZALA a eu l'amabilité de nous en communiquer un résumé ainsi que des photos de microscopie optique et électronique.

1) Histoire clinique :

a) Observation n° 1 : Un homme de 60 ans présente depuis une vingtaine d'années un infiltrat cutané rougeâtre sur le deltoïde gauche, lui-même siège d'une greffe 10 ans plus tôt. Un an environ avant la première consultation le patient remarque que la lésion s'étend lentement et commence à s'épaissir et à devenir douloureuse à la pression. Son médecin traitant l'adresse alors pour suspicion de mycosis fongique.

A l'examen on observe une lésion de 15 cm sur 8, bien limitée, infiltrée, violacée et non prurigineuse. L'état général est bon. Il n'existe pas d'adénopathies palpables. La NFP est normale.

Sous 30 mg de Prednisone par jour se produit initialement une nette régression de la lésion. Mais après 3 mois environ, malgré la poursuite du traitement, celle-ci augmente à nouveau de taille et deux nouvelles lésions nodulaires surviennent dans la région. Une röntgentherapie (10 fois 200 rads) permet alors une régression clinique complète avec simple pigmentation résiduelle. Un an plus tard on ne note aucune récurrence.

b) Observation n° 2 : Un homme de 57 ans présente depuis 2 ans dans la région sacrée un placard non prurigineux et indolore qui s'étend lentement.

Lors de la consultation cette lésion ovale (4 cm sur 3) possède une couleur rosée et l'épiderme est bosselé par une infiltration sous-jacente. Il existe des lésions satellites. Aucune adénopathie n'est retrouvée. La NFP est normale.

Sous röntgentherapie (3500 rads au total) une régression totale est obtenue. Deux mois plus tard apparaît en bordure du champ d'irradiation

une petite nodosité isolée qui disparaît après une dose complémentaire de 2800 rads. Un an plus tard aucune nouvelle lésion n'est notée.

2) Histologie standard :

a) Observation n° 1 : Il existe un infiltrat cellulaire dense, le plus souvent nodulaire, occupant toute la hauteur du derme et respectant une mince bande de derme superficiel (absence d'épidermotropisme). La plupart des cellules sont de type histiocytaire, grandes et polymorphes, avec un cytoplasme clair, parfois plus sombre et paraissant riche en inclusions. Les noyaux sont volumineux et polymorphes, profondément encochés, repliés ou étirés. La membrane nucléaire semble épaissie et les nucléoles ne sont pas très nets. Les images de mitoses sont assez fréquentes.

Il existe aussi entre ces cellules de petits fragments nucléaires denses en chromatine. On observe en outre de petits éléments lymphocytaires peu abondants.

b) Observation n° 2 : Il existe un infiltrat dense, le plus souvent nodulaire, occupant toute la hauteur du derme, atteignant le tissu graisseux sous-cutané, mais respectant une mince bande de derme superficiel. Cet infiltrat est à prédominance périvasculaire et périfolliculaire, et se compose de 2 types cellulaires :

Le premier est représenté par de grandes cellules polygonales ou allongées au cytoplasme bien limité, un peu éosinophile, dont les grands noyaux polymorphes sont souvent réniformes. La chromatine est grossière et les nucléoles parfois nets. Des mitoses isolées sont observables.

Le deuxième type est fait de petits lymphocytes aux noyaux sombres.

On observe par endroits des débris nucléaires entre les cellules de l'infiltrat.

3) Microscopie électronique : (observation n° 2)

Il existe trois types de cellules :

a) de rares éléments lymphocytaires ultrastructuralement normaux,

b) de grandes cellules dont le noyau est volumineux, le plus souvent ovoïde ou réniforme, et contient un nucléole unique. L'hétérochromatine forme une couronne périphérique et la membrane nucléaire est parfois interrompue. Le cytoplasme est riche en organites. Il ne contient cependant que peu de ribosomes libres, et le Golgi et le réticulum lisse sont peu développés. Par contre on observe de nombreuses mitochondries, d'abondants micro-filaments et surtout de nombreux corps multivésiculaires typiques entourés d'une membrane unique et ne contenant qu'un nombre modéré de vésicules. Certains sont électroniquement plus denses. Il n'existe enfin ni batonnets de Langerhans ni d'autres inclusions pathologiques.

c) le troisième type de cellules est fait d'éléments plus petits possédant un noyau sombre et encoché et dont la chromatine possède un aspect tigré. Le cytoplasme est électroniquement plus dense que celui des précédentes du fait d'une grande richesse en ribosomes libres. On note des complexes de Golgi, de rares microfilaments et de nombreux corps multivésiculaires.

4) Histoenzymologie :

a) acid-naphtyl acétate estérase (pH 5,8) :

. observation n° 1 : dans toutes les grandes cellules la réaction est nettement positive sous forme de mottes fortement brunâtres. Les cellules restantes réagissent plus faiblement. La réaction est partiellement négativée par le fluorure de sodium.

. observation n° 2 : les grandes cellules présentent dans 100 % des cas une réaction positive diffuse. Les cellules plus petites ont dans près de 90 % des cas une activité estérasique punctiforme.

b) phosphatase acide (pH 5,2) :

. observation n° 1 : les grandes cellules présentent une réaction fortement positive sous l'aspect de gros grains ou de mottes,

. observation n° 2 : dans 100 % des grandes cellules on observe une réaction typique alors que celle-ci est négative dans les cellules plus petites.

c) β glucuronidase (pH 5,2) : observation n° 1 : la plupart des grandes cellules présentent une réaction nette sous forme de gros grains cytoplasmiques rouges foncés.

5) Immunocytoologie :

a) Observation n° 1 : La recherche des immunoglobulines intracellulaires et de surface n'a pas été possible du fait d'un matériel insuffisant.

b) Observation n° 2 : Il n'a pas été démontré de présence d'immunoglobulines cellulaires. Par contre des dépôts intercellulaires notables sous épidermiques, en forme de mottes et composés de chaînes gamma-kappa (monoclonales) ont pu être observés.

Il a été impossible d'extraire des suspensions cellulaires suffisantes à partir du matériel de biopsie pour rechercher des immunoglobulines de surface.

6) Commentaires :

Les auteurs classent ces deux observations dans le groupe des "réticulohistiocytomes de CROSTI".

L'infiltrat est là encore souvent mixte, histiocytaire.

La nature histiocytaire des grandes cellules tumorales paraît affirmée par les données ultrastructurales et histoenzymologiques, moins par l'immunocytoologie.

Il s'agit des seuls cas à notre connaissance où ces dernières techniques ont été utilisées.

G - CONCLUSIONS.

Ces huit cas, si l'on garde ceux de FAYOLLE et COLL., se rapprochent ou sont très voisins du cas que nous avons rapporté au chapitre 1. Leur nature au moins partiellement histiocytaire est probable ou certaine. Il paraît donc possible d'en envisager une synthèse sous le terme générique d'"histiocytosarcome cutané".

VI - L'HISTIOCYTOSARCOME CUTANE ET SES CARACTERISTIQUES ESSENTIELLES.

L'étude des principales caractéristiques de ces tumeurs histiocytaires purement cutanées que nous appelons "histiocytosarcomes" ne peut être faite pour l'instant qu'à partir d'un nombre de cas fort restreint dont presque aucun n'a formellement fait la preuve de sa véritable nature histiocytaire. Cette étude prend dès lors un caractère encore souvent théorique ou prospectif que seul l'avenir permettra de confirmer ou de rectifier.

A - JUSTIFICATION TERMINOLOGIQUE.

Si nous avons choisi d'inclure sous la dénomination d'"histiocytosarcome cutané" l'ensemble des hémato-dermies localisées primitives de nature histiocytaire "vraie" il n'en apparaît pas moins que ce terme peut être débattu. Mais cette affection semblant une entité indiscutable encore mal connue il s'avère alors que les autres terminologies sont soit imprécises, soit périmées, soit ambiguës et de toute façon elles aussi discutables.

1) Utilisation du terme "histiocytosarcome" dans la littérature :

Bien que généralement non confirmé ce terme est parfois retrouvé dans la littérature :

- . dans la classification de MATHE, il correspond à l'"histiocytic" lymphoma bien différencié de RAPPAPORT (81),

- . certains dermatologistes français (49) (66) (144) admettent l'existence d'"histiocytosarcomes" vraisemblablement rares et mal connus, en les rapprochant à priori du "malignant fibrous histiocytoma" américain (cf chapitre 3 : III B 1),

- . d'autres (78) forment l'hypothèse que "les sarcomes dits réticulaires sont soit des sarcomes à lymphocytes en transformation blastique bloquée (immunoblastes) soit des histiocytosarcomes, ceux-ci correspondant à la prolifération maligne des histiocytes tissulaires",

- . d'autres (246) emploient aussi ce terme dans le diagnostic différentiel des formes cutanées d'histiocytose sinusale avec lymphadénopathie massive (cf chapitre 3 : II F 2),

. enfin certains auteurs utilisent des termes voisins : "sarcome histiocytaire" (21) (105), "réticulohistiocytosarcome" (107), "réticulo-sarcome histiocytaire" (43), "sarcoma of histiocytic reticulum cells" (141).

2) Autres terminologies possibles :

a) Réticulohistiocytome : Ce terme utilisé par CROSTI (61) ne peut plus être utilisé du fait du caractère périmé du qualificatif "réticulo" et surtout de son utilisation dans la description inaugurale de l'histiocytose multicentrique par CARO et SENEAR (42).

b) Histiocytose maligne purement cutanée : Nous avons vu (chapitre 3) que l'histiocytose maligne peut paraître débiter au niveau de la peau. Il s'agit cependant alors d'une affection bien différente tant cliniquement qu'histologiquement et surtout dans son évolution (43). WATANABE et coll. (268) font cependant état d'une variante "sarcomateuse" d'histiocytose maligne avec lésions tumorales sous-cutanées, mais là encore le caractère d'emblée diffus de l'affection et son évolution rapidement fatale sont bien différents.

c) Histiocytome malin : C'est le terme utilisé par SEIFERT et coll. (219) faisant en particulier référence à SOULE et ENRIQUEZ (228). Il existe cependant à nos yeux de grandes incertitudes quant à la nature des tumeurs rangées par ces derniers sous cette dénomination avec en particulier la notion de cellule dermique pluripotentielle et d'histiocyte "fibroblaste falcutatif", tout comme celles du type "malignant fibrous histiocytoma" et leurs hypothèses pathogéniques (cf chapitre 3 : III B 1).

d) Infiltrat histiocytaire cutané bénin : Ce terme adopté par SOUTEYRAND dans sa thèse (229) par analogie avec le même type d'affections lymphocytaires (à propos du cas de ORTONNE et Mme HERMIER) (174), semble ne tenir compte que d'un des aspects évolutifs possibles de ces tumeurs histiocytaires, à savoir évolution lente ou rémission. Il ne peut en tout cas convenir à certains autres cas que nous avons rapportés et nous paraît donc inopportun, à moins d'opposer deux types d'affections (bénignes et malignes) comme tel est le cas pour la pathologie lymphocytaire.

e) Lymphome histiocytaire "vrai" purement cutané : Mis à part sa longueur ce terme est, à notre avis, le seul qui puisse véritablement être discuté. Nous avons pourtant choisi de l'éliminer aussi pour plusieurs raisons qui pourront paraître d'interprétation délicate mais qui ont finalement emporté notre conviction :

- . Si nous avons retrouvé des descriptions de tumeurs histiocytaires cutanées pures (au moins probables) nous n'avons jamais retrouvé de cas rapportés comme lymphomes histiocytaires vrais uniques et tumoraux à point de départ cutané (cf chapitre 3).

- . Les lymphomes cutanés malins apparaissent le plus souvent comme des lésions nodulaires multiples (229) et, comme nous l'avons vu, l'origine cutanée des LMNH non épidermotropes reste discutée puisque ceux-ci sont plutôt considérés comme "la traduction d'une atteinte proliférative du système lymphoïde" (229) (230).

- . Certains auteurs (34) entendent par "lymphomes histiocytaires" des maladies aussi différentes que la maladie de HASHIMOTO-PRITZKER ou l'histiocytose maligne... D'autres y incluent la leucose aiguë monocytaire (92) ce qui peut donner à ce groupe un aspect inhomogène voire hétéroclite.

- . Le potentiel évolutif variable des tumeurs histiocytaires cutanées paraît souvent s'opposer à celui des lymphomes cutanés malins.

- . Les proliférations histiocytaires cutanées restent encore placées à l'écart de celles d'origine lymphocytaire par nombre d'auteurs (73) (78) (229)...., bien que "pouvant facilement être confondues avec les lymphomes malins" (34).

- . Enfin trois autres arguments moins formels peuvent cependant aussi se discuter :

- le derme ne peut être considéré "stricto sensu" comme un tissu lymphoïde (131) d'où il découle théoriquement que le terme de lymphome ne peut s'appliquer à ce niveau, bien qu'il soit peu à peu consacré par l'usage.

- Nous avons vu la confusion engendrée par la terminologie de RAPPAPORT et ses "histiocytic lymphomas" qui sont tous ou presque immuno-blastiques, ce qui impose l'adjonction du qualificatif "vrai" lorsqu'on veut parler d'un lymphome effectivement histiocytaire.

- Enfin le terme même de "lymphome histiocytaire" peut paraître contradictoire comme le soulignent certains auteurs (209) (268) qui pensent que ce terme devrait être réservé aux proliférations des seules lignées lymphocytaires. Il faut d'ailleurs rappeler que plus de 99 % des lymphomes malins sont bien "lymphocytaires" et que ceux décrits comme histiocytaires "vrais" (si on n'y inclut pas comme certains l'histiocytose maligne) paraissent très aléatoires (cf chapitre 3).

En somme il nous semble qu'au moins pour l'instant la question des lymphomes histiocytaires "vrais" et de leur éventuelle origine cutanée demeure trop imprécise pour y inclure une affection tumorale histiocytaire purement cutanée se différenciant des lymphomes par bien des aspects. Il n'en demeure pas moins que cette dénomination peut être appelée à se justifier dans les années à venir avec un recul plus grand et une meilleure compréhension de ces affections. Ceci ne pourra néanmoins se produire qu'au prix d'une harmonisation justifiée des langages et d'une révision indispensable de bien des concepts et des nomenclatures axée sur une meilleure identification cellulaire.

3) Discussion du terme "sarcome" :

Le terme "sarcome" s'il peut paraître démodé à certains nous apparaît justifié dans ce cas précis même si l'histiocyte ne fait qu'achever sa maturation dans le tissu conjonctif.

Les hématologues et les dermatologues (français en particulier mais aussi anglo-saxons) ont souvent, et encore récemment, dénommé lympho et "réticulo" sarcomes les affections malignes lymphoïdes ou cutanées localisées (15) (43) (78) (81) (160) (199)...

Certains auteurs admettent que le terme de lymphosarcome (ou sarcome ganglionnaire) puisse rester justifié dans les formes tumorales isolées des lymphomes malins (21). Rappelons d'ailleurs que ce terme de "sarcome" est utilisé dans les trois principales classifications des lymphomes malins (RAPPAPORT, LUKES-COLLINS, LENNERT) et dans celle de la WHO (cf chapitre 3).

Enfin les qualificatifs "sarcomes" ou "sarcomateux" demeurent couramment utilisés pour définir un aspect très tumoral quelle que soit l'affection et en particulier pour celles supposées histiocytaires (21) (43) (105) (141) (268)

En conséquence le terme de "sarcome" ne nous paraît pas injustifié lorsqu'il sous-entend la prolifération tumorale unique et isolée de cellules pouvant aussi être impliquées dans des affections systématisées. "Les tumeurs initialement localisées répondent à la définition histopathologique des sarcomes" (78). "Il nous semble légitime d'appeler sarcome une tumeur unique au début ayant une tendance destructrice in situ, par opposition à une efflorescence de lésions disséminées qui ne représente qu'une des localisations occasionnelles d'un processus tumoral généralisé à tout un système" (73).

4) Nécessité du qualificatif "cutané" :

L'histiocyte étant le macrophage de tout le conjonctif de l'organisme il n'est pas interdit de postuler que des tumeurs histiocytaires puissent se développer ailleurs que dans le derme. Ainsi parmi les cancers bronchopulmonaires primitifs certains auteurs placent "les tumeurs conjonctives malignes ou semi-malignes tels les fibrosarcomes ou les histiocytosarcomes" (253). Même si ces "histiocytosarcomes non cutanés" paraissent encore hypothétiques l'adjonction du qualificatif "cutané" semble cependant nécessaire.

5) En somme :

Les problèmes terminologiques persistant encore dans le chapitre des hémato dermaties et la notion d'une prolifération histiocytaire tumorale uniquement localisée à la peau nous paraissent autoriser l'utilisation du terme d'"histiocytosarcome cutané" regroupant des affections éparses, jusque là décrites sous des dénominations erronées ou prêtant à confusion.

B - CARACTERISTIQUES ETIOLOGIQUES.

Nous attribuerons dans cette étude la référence (96) à l'observation que nous avons rapportée dans le chapitre 1, référence correspondant à sa première présentation.

La prédominance masculine évoquée dans les cas possibles dorsaux semble confirmée par les cas "probables ou certains" (7 hommes pour 2 femmes).

L'âge de survenue varie entre 36 ans (91) et 79 ans (96) avec un âge moyen de 50 ans environ.

Aucune dermatose préexistante n'est notée.

C - CARACTERISTIQUES CLINIQUES.

On retrouve pour ces cas probables ou certains les caractères cliniques principaux des cas possibles. Il semble donc bien que les hématochromoses circonscrites puissent réaliser des aspects cliniques très voisins quelle que soit leur nature cellulaire.

1) Mode de début :

L'affection paraît débiter de façon totalement asymptomatique, sans facteur déclenchant, et n'attire souvent pas l'attention pendant plusieurs années (138) (276).

Le plus souvent il s'agit d'un nodule ou d'une plaque infiltrée augmentant lentement de taille et de volume.

2) Aspect des lésions :

L'aspect le plus habituel semble être nodulotumoral : soit une tumeur unique et volumineuse (91) (96) (174), soit deux tumeurs voisines (105) (138), soit plusieurs tumeurs circonscrites (219), soit plus rarement (et à notre avis à la limite du sarcome) un ou plusieurs placards infiltrés ou non, surmontés ou entourés de nodules (91) (276).

L'affaissement de la partie centrale des tumeurs avec bourrelet périphérique paraît fréquent (5 cas sur 9), aboutissant à un aspect "en croissant" ou "en fer à cheval" (96) (105) (138) (174).

La couleur des tumeurs est habituellement décrite comme rouge violacé, "lie de vin". Leur surface est irrégulière ou mammelonnée, souvent parcourue de fines télangiectasies.

Le caractère infiltrant et induré des lésions semble presque constant avec adhérence possible aux plans profonds (96). Une ulcération partielle peut également s'observer (96) (105) (219).

La peau avoisinante est toujours saine.

Les lésions sont indolores et non prurigineuses sauf dans un cas (174).

Cet aspect clinique ne paraît cependant pas spécifique de l'histiocytosarcome cutané et peut faire discuter de nombreux diagnostics (219).

3) Topographie :

Le dos semble encore représenter la zone privilégiée de survenue de ces tumeurs (7 cas sur 9) : zone interscapulaire ou scapulaire (91) (96) (105) (138) (276) ou lombaire (174) (276). Mais d'autres localisations sont possibles : crâne et face antérieure du thorax (91), jambes (219).

Le caractère assez disséminé de certaines lésions (91) peut cependant faire remettre en question leur appartenance non pas aux affections histiocytaires mais aux histiocytosarcomes cutanés. Sinon les lésions restent strictement circonscrites à une région, et l'apparition d'une seconde localisation dans un cas (219) est interprétée comme métastatique.

4) Signes associés :

Dans un seul cas (105) on retrouve une atteinte ganglionnaire à priori certaine, mais tardive, dans le territoire lésionnel.

Aucune hypertrophie hépatosplénique n'est observée, et un cas seulement retrouve une atteinte de l'état général (138), d'ailleurs discutable.

D - CARACTERISTIQUES PARACLINIQUES.

Si l'on excepte le cas précité de GAMBY (105), l'histiocytosarcome cutané quel que soit son type évolutif paraît caractérisé par l'absence d'anomalies paracliniques.

1) Bilan hématologique :

Il est négatif dans tous les cas où il est rapporté (hémogramme, myélogramme, immunoélectrophorèse, lymphographie...) tout comme le bilan de routine.

Le typage des lymphocytes sanguins réalisé dans un cas est considéré comme normal (91).

2) Bilan radioscintigraphique :

Aucune anomalie n'est rapportée sur les clichés thoraciques, les radios des structures osseuses sous-jacentes aux tumeurs, ou sur les scintigraphies hépatospléniques.

3) Bilan immunologique :

Il s'agit du seul point qui pourrait offrir un intérêt particulier dans le bilan paraclinique. Si les deux cas de FAYOLLE et coll. (91) présentent des tests cutanés positifs, deux autres observations dont la nôtre (96) (174) font état de tests cutanés (microbiens, DNCB, DNFB) négatifs.

Or il est intéressant de noter cette phrase de SEZARY (220) : "il semble que les réticulomatoses cutanées à évolution lente diminuent la sensibilité de la peau à la tuberculine". De même il est connu que certaines tumeurs microgliales (cellules elles aussi dérivées du monocyte) parfois appelées "lymphomes primaires" paraissent nettement favorisées par les traitements immunosuppresseurs prolongés (218). Enfin il semble que l'histiocytose maligne de même que le syndrome hémophagocytaire (cf chapitre 3 II A et B) puissent eux aussi être favorisés par les immunosuppresseurs (201) (208).

Ces faits pourraient donc laisser supposer que l'histiocytosarcome cutané puisse dans certains cas être lié à un trouble au moins cutané des fonctions immunitaires de type "cellulaire" (perturbation du traitement de l'antigène ?) comme tel est sans doute le cas (d'une façon probablement différente) pour les lymphomes cutanés malins épidermotropes.

E - CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES.

1) Histologie standard :

Les descriptions de microscopie optique restent d'interprétation souvent délicate, varient dans le temps et d'un cas à l'autre, et ne suffisent généralement pas à assurer le diagnostic.

a) L'infiltrat : L'existence d'un infiltrat cellulaire dense occupant la presque totalité du derme est quasi constante de même que

l'absence d'épidermotropisme (avec assez souvent respect d'une mince bande de derme superficiel).

L'extension vers l'hypoderme est fréquente (96) (138).

La disposition de l'infiltrat paraît assez souvent nodulaire et tumorale (174) (219) (276), les nodules étant cependant jointifs et dissociant les travées de collagène. La prédominance périvasculaire ou périannexielle est parfois notée (91) (174) (276).

b) Composition cellulaire : Le plus souvent elle est mixte, considérée comme "lymphohistiocytaire". Les cellules de type lymphocytaire sont plus petites, avec un noyau dense et régulier, et sont en quantité variable mais volontiers abondante (91). Les grandes cellules au cytoplasme clair, au noyau irrégulier dont l'hétérochromatine est habituellement fine, sont considérées comme "histiocytaires malignes".

Plus rarement la population est dite monomorphe (monotypique) alors essentiellement constituée de grandes cellules d'allure histiocytaire (96) (105) (138) (276).

A noter qu'un cas (91 n° 1) semble plus proche d'un mycosis fongoïde ou d'une maladie de HODGKIN.

c) Le problème de la malignité cytologique : Nous l'avons déjà souligné à plusieurs reprises (cf IV C 4 a) ce problème reste d'interprétation délicate et la discordance clinico-histologique est fréquente. Et souvent seule l'évolution permettra de préciser la malignité effective de l'affection, d'autant plus que les aspects cytologiques peuvent varier considérablement dans le temps.

De plus les "atypies" si souvent rapportées nous semblent correspondre à des faits presque normaux : grandes cellules, noyaux irréguliers et encochés... Seul peut-être un nombre élevé de mitoses pourrait permettre d'établir un parallèle avec l'évolutivité clinique.

d) Le problème de la population lymphocytaire : Nous avons là aussi envisagé (cf IV C 3) les difficultés entraînées par la présence éventuelle d'une réaction lymphocytaire dans le tissu tumoral. Il est en effet très probable que la prolifération histiocytaire puisse s'accompagner d'une réaction lymphocytaire rendant compte de la variabilité de l'image

histologique dans le temps et de la diversité des diagnostics alors parfois proposés (91) (105). Pour certains il pourrait d'ailleurs exister une relation entre la quantité de lymphocytes et le pronostic, traduisant ainsi la relation hôte-tumeur (169).

Nous avons eu le privilège d'observer une tumeur à un stade précoce alors que l'infiltrat était presque exclusivement composé d'histiocytes. Par contre les cas rapportés le sont souvent après une évolution prolongée et la population est souvent mixte. Il devient par conséquent plus difficile d'identifier la population maligne puisque l'on sait la variabilité des critères de malignité.

Il est donc permis de supposer que l'histiocytosarcome cutané à un stade précoce soit de nature purement histiocytaire (nous avons proposé (96) le terme : "stade I, monotypique") et qu'avec le temps, et selon la malignité de l'affection, il puisse se produire une réaction lymphocytaire rendant l'infiltrat mixte et plus difficilement analysable ("stade II, bitypique"). Ce fait justifie d'ailleurs l'étude histologique précoce de toute tumeur cutanée.

2) Microscopie électronique :

Tous les cas "probables ou certains" que nous avons rapporté (sauf le cas n° 1 de ZALA) comportent une étude ultrastructurale, ce critère étant à nos yeux le minimum nécessaire pour entrer dans ce groupe.

Les cellules sont habituellement identifiées comme étant des histiocytes sur les arguments morphologiques envisagés dans le chapitre 2, arguments d'orientation seulement, à notre avis, lorsqu'ils sont considérés isolément.

Il faut par contre noter la fréquence d'une vacuolisation cytoplasmique notable ainsi que la présence dans trois cas (96) (219) (276) de corps multivésiculaires intracytoplasmiques. Ceux-ci s'ils n'assurent pas le diagnostic n'en constituent pas moins un critère important puisque, comme nous l'avons vu (cf chapitres 2 et 3) les CMV font partie des nombreuses structures décrites dans les histiocytes pathologiques. De même en est-il pour les inclusions proches des granules de Langerhans dans les deux cas de FAYOLLE et coll. (91) bien qu'il faille rappeler qu'il n'existe aucun organite spécifique de l'histiocyte, normal ou pathologique (219).

Enfin les stigmates de malignité décrits par certains tels que noyaux "contournés ou dysplasiques" (91) ou perte de la membrane nucléaire (138) paraissent discutables.

F - CARACTERISTIQUES IMMUNO-ENZYMOLOGIQUES ET FONCTIONNELLES.

Nous ne reviendrons pas sur ces caractéristiques largement détaillées dans le chapitre 2.

Rappelons cependant la nécessité des techniques histo-enzymologiques, immunocytologiques et d'étude fonctionnelle dans l'étude des proliférations histiocytaires cutanées, ces affections pouvant être facilement confondues cliniquement et histologiquement avec certains lymphomes cutanés malins non-hodgkiniens (34) (105) (219).

Seul un cas de FAYOLLE (91) et les deux cas de ZALA (276) bénéficient, comme le nôtre, d'une identification partielle de ce type.

Il est pourtant probable que la mise en place de ces techniques permettra dans un proche avenir une meilleure définition et une meilleure compréhension de cette pathologie.

G - PRINCIPAUX DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS.

Nous avons tout au long de cette étude envisagé largement les multiples diagnostics différentiels qui peuvent selon l'incertitude plus ou moins grande de son identification, se poser devant un histiocytosarcome cutané. Nous ne ferons donc que les rappeler.

Parmi les affections histiocytaires, l'histiocytose maligne, l'histiocytose multicentrique, certaines histiocytosis X pourront poser des problèmes, sans parler des lymphomes histiocytaires "vrais" dont nous avons longuement débattu (cf chapitre 3).

Les localisations cutanées des lymphomes malins non épidermotropes sans atteinte ganglionnaire décelable peuvent aussi offrir un aspect clinique et histologique très voisin, soulignant si cela était encore nécessaire le caractère fondamental d'une étude cytologique complète.

De même en sera-t-il en cas de mycosis fongoïde dans sa forme tumorale d'emblée (si elle existe) ou tout au moins non épidermotrope, de la maladie de HODGKIN cutanée lorsque sa structure histologique n'est pas caractéristique.

Parmi les tumeurs fibroblastiques, le dermatofibrosarcome de DARIER-FERRAND (notamment dans sa variété dorsale) ou les fibrosarcomes vrais pourront aussi poser des problèmes. Nous avons d'ailleurs vu les difficultés rencontrées dans l'identification de tumeurs probablement voisines "malignant fibrous histiocyoma", "malignant histiocyoma" (cf chapitre 3 : III B 1 et chapitre 4 : V D 5).

Enfin les pseudolymphomes type infiltration lymphocytaire bénigne de la peau de JESSNER et KANOF (dans sa variété médiodorsale notamment) ou lymphadenosis benigna cutis de BAFVERSTEDT pourront parfois être discutés.

Toutes ces affections se discuteront d'autant plus qu'elles seront elles-mêmes plus ou moins caractéristiques cliniquement et histologiquement, et surtout d'autant plus que l'identification cellulaire en sera moins complète. Mais la multiplicité possible de ces discussions diagnostiques ne doit cependant pas faire oublier que le diagnostic d'histiocytosarcome cutané est essentiellement positif et avant tout fondé sur la certitude d'une prolifération histiocytaire tumorale strictement cutanée.

H - CARACTERISTIQUES EVOLUTIVES. PRONOSTIC :

Comme nous l'avons dit le petit nombre de cas d'histiocytosarcomes cutanés certains ne permet que de former des hypothèses qui restent à confirmer.

L'impression générale est cependant celle déjà ressentie pour les cas "possibles" à savoir celle d'une malignité atténuée, essentiellement cutanée, mais cependant variable (91).

Si dans un cas (174) la tumeur semble disparaître spontanément et se rapprocher alors de ce qu'on observe pour l'infiltration lymphocytaire bénigne de la peau de JESSNER et KANOF (229) d'autres cas (96) (219) paraissent beaucoup plus malins sans pour autant qu'un recul suffisant ne permette de conclure formellement. Entre les deux, on peut observer des évolutions prolongées (91) (105) (138) (276) confirmant en ce sens l'intuition de CROSTI également applicable à la fréquence des récidiives in situ. Il ne nous paraît donc pas que ce critère évolutif variable puisse constituer un argument diagnostique puisque, comme nous l'avons dit, il est probable que toute hémato-dermie circonscrite puisse se comporter ainsi.

Il semble donc difficile de formuler un pronostic à long terme malgré l'absence habituelle de dissémination systémique, d'autant qu'il semble bien qu'en l'absence de traitement on puisse assister à une extension ganglionnaire loco-régionale (105) et peut-être alors une évolution de type métastatique (219) ou disséminée (105) et cachectisante. Malgré tout les observations ayant un recul prolongé paraissent suggérer une longue survie.

Ainsi si le terme d'histiocytosarcome cutané peut parfois être tempéré par la possibilité d'une malignité "relative", rien ne permet d'écarter la malignité de ces tumeurs à moins d'opposer des formes bénignes (infiltrats histiocytaires cutanés bénins) à des formes malignes, véritables sarcomes histiocytaires (histiocytosarcomes cutanés proprement dits).

I - CARACTERISTIQUES THERAPEUTIQUES.

L'ensemble des auteurs s'accordent à reconnaître l'extrême sensibilité de l'histiocytosarcome cutané à la radiothérapie locale, électrothérapie en particulier, qui entraîne une fonte rapide de la tumeur (91) (96) (105) (291). Il semble donc s'agir de la méthode thérapeutique de choix bien qu'elle n'empêche pas les récurrences qui lui restent cependant sensibles. Et il est possible que la radiothérapie puisse ainsi freiner l'évolution maligne de l'affection.

D'autres méthodes complémentaires sont proposées, comme la vincristine ou la BCG thérapie (219), la prednisone (276).

J - PLACE NOSOLOGIQUE.

L'histiocytosarcome cutané constitue donc une hémato dermie primitive autonome, tumorale, non épidermotrope, localisée, de nature histiocytaire pure et de malignité certaine mais variable.

Il apparaît donc bien différent des autres affections histiocytaires systémiques ou purement cutanées (cf chapitre 3).

De même il se différencie des lymphomes cutanés malins et de leurs rares formes "sarcomateuses" (105) comme nous l'avons vu.

Enfin il se situe en marge des tumeurs conjonctives à composante fibroblastique ou de nature encore mal déterminée.

Il est cependant probable qu'il existe des cas frontières entre ces affections comme l'illustre le tableau n° XI inspiré par WATANABE et coll. (268) que nous avons proposé récemment (98).

VII - CONCLUSION

S'il est probable que l'intuition de CROSTI postulant l'existence de tumeurs cutanées malignes histiocytaires était exacte, il n'en est pas moins probable que nombre de cas sensés entrer dans ce cadre et rapportés sous diverses dénominations ne concernent pas des tumeurs histiocytaires. Quoi qu'il en soit, faute d'identification cellulaire formelle, l'étude rétrospective de ces cas demeure impossible et leur authenticité reste donc sujette à caution. En effet contrairement à ce qui paraissait admis jusque là ni les caractères cliniques, ni l'histologie standard, ni l'évolution ne peuvent être considérés comme des critères diagnostiques formels. De même la disparition du concept de "cellule réticulaire" et de "réticuloses" en rend caduques les diverses terminologies.

L'histiocytosarcome cutané regroupe donc l'ensemble des tumeurs cutanées malignes isolées d'origine véritablement histiocytaire et occupe une place originale parmi les hématodermies et parmi la pathologie des phagocytes mononucléés.

Il faut souhaiter qu'à l'avenir une étude approfondie de ces tumeurs, fondée sur des critères d'identification stricts et bien codifiés, en permette une meilleure compréhension et contribue peu à peu à une nécessaire harmonisation des terminologies.

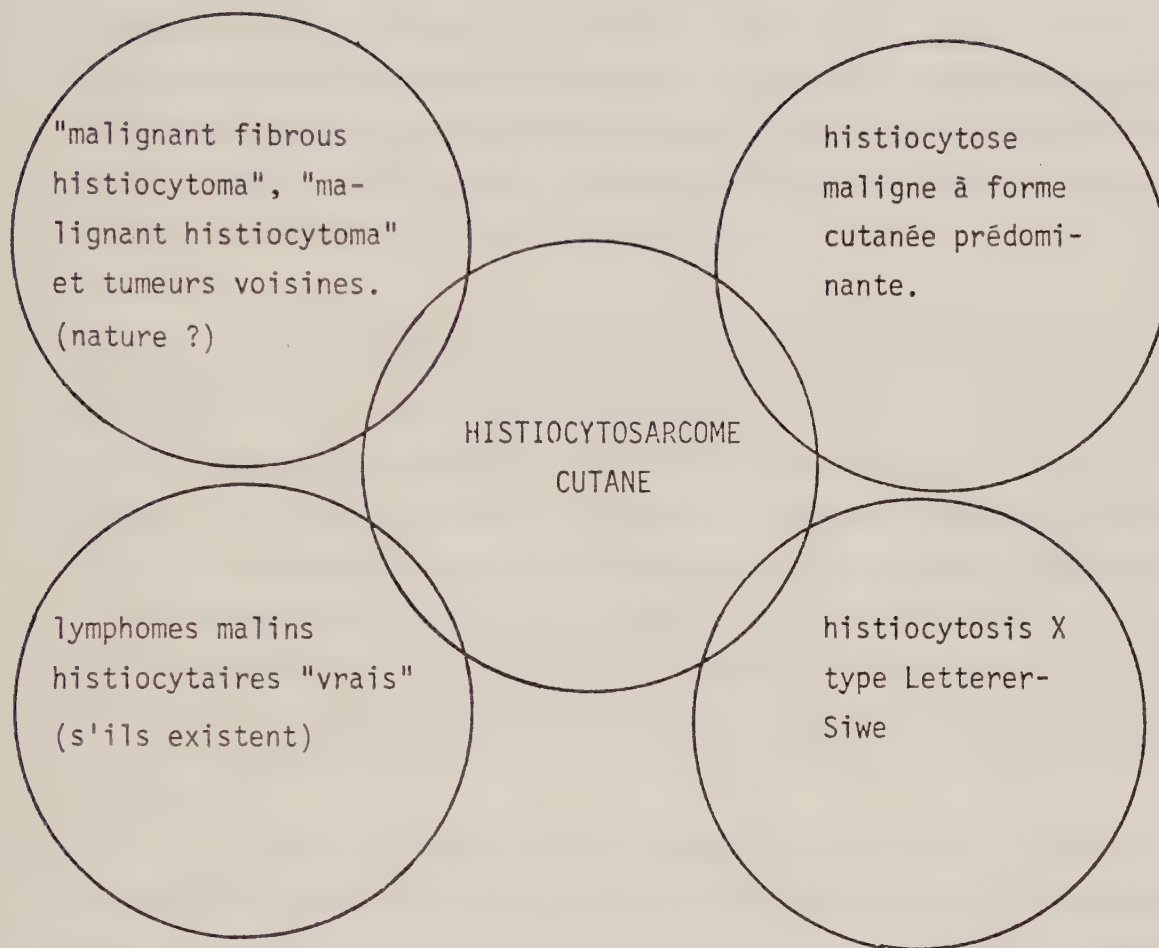


Tableau n° XI : PLACE NOSOLOGIQUE DE L'HISTIOCYTOSARCOME PARMI LES AFFECTIONS CUTANÉES (98).

CONCLUSIONS

1° - Le cas rapporté concerne une femme de 79 ans présentant une volumineuse tumeur dorsale, récente et d'évolution rapide. Il n'existe pas d'envahissement systémique. Les divers examens pratiqués (ultrastructuraux, immunocytologiques, histoenzymologiques) évoquent une prolifération histiocyttaire maligne. L'évolution sous électrothérapie locale est extrêmement favorable avec un recul supérieur à un an.

2° - L'histiocyte cutané est le macrophage du conjonctif dermique et représente l'aboutissement tissulaire mature de la lignée histiomonocytaire qui débute dans la moelle osseuse. Cet ensemble constitue avec les autres types de macrophages le système des phagocytes mononucléés qui sur le plan conceptuel doit être substitué à l'ancien système réticuloendothélial.

Outre son rôle essentiel dans la phagocytose, l'histiocyte contribue à la réponse immunitaire par la captation et la transmission aux cellules immunocompétentes d'une information immunogène susceptible d'induire diverses synthèses par ces cellules. En outre il synthétise lui-même des substances agissant dans la réaction immunitaire et contribue aux réactions de défense antitumorale.

L'identification de l'histiocyte ne doit plus se limiter à l'étude histologique standard et à des arguments morphologiques. Elle nécessite la mise en oeuvre de techniques plus complexes : étude ultrastructurale, immunocytologie, histoenzymologie, étude fonctionnelle. Faute d'une méthode spécifique cette identification repose sur un faisceau d'arguments positifs et négatifs. Il est possible de faire un choix parmi les nombreuses méthodes proposées pour établir un protocole minimum assurant cependant une identification formelle. L'enjeu est de différencier l'histiocyte des cellules avec lesquelles il a longtemps été confondu (fibroblastes, lymphocytes et immunoblastes...).

Les cellules interdigitantes ganglionnaires et les cellules de Langerhans épidermiques présentent de très nombreuses analogies avec l'histiocyte. Elles ont un rôle essentiel dans la médiation de la réponse immunitaire locale.

Les caractéristiques de l'histiocyte malin restent incomplètement connues : les critères cytologiques sont souvent pris en défaut, les nombreuses structures intracytoplasmiques anormales décrites ne semblent ni témoigner de la malignité ni constituer des marqueurs spécifiques de telle ou telle affection.

3° - La pathologie histiocytaire cutanée, secondaire ou primitive, constitue un des chapitres les plus complexes de la dermatologie. On peut schématiquement distinguer :

- la pathologie histiocytaire réactionnelle à un désordre métabolique ou à un processus inflammatoire chronique,
- les affections histiocytaires généralisées ou systémiques avec localisations cutanées éventuelles : groupe comportant de nombreux problèmes de classifications et de définitions (lymphomes malins en particulier),
- les affections histiocytaires bénignes essentiellement cutanées (ou à point de départ cutané) : groupe recouvrant de nombreuses affections souvent voisines aux terminologies variées,
- les affections histiocytaires malignes essentiellement cutanées (ou à point de départ cutané) : groupe le plus mal connu et le plus incertain ; l'histiocytosarcome cutané appartient à ce dernier groupe.

4° - Faute de cellule "réticulaire" le concept de "réticuloses cutanées malignes" est aujourd'hui caduque et les affections autrefois rangées dans ce groupe se rattachent le plus souvent aux lignées lymphocytaires B ou T ou plus rarement à la lignée histiomonocytaire. Ces affections entrent ainsi dans le cadre des hématodermies malignes primitives ou secondaires. Mais la multiplicité des classifications et des terminologies, les incertitudes concernant la nature des cellules proliférantes, rendent encore presque illusoire l'étude (en particulier rétrospective) des hématodermies et à fortiori des tumeurs histiocytaires cutanées.

En effet à la suite de CROSTI de nombreuses observations de tumeurs cutanées supposées histiocytaires ont été rapportées. Mais l'analyse en est rendue très délicate du fait d'une terminologie aussi variée qu'imprécise, d'une nature histiocytaire souvent incertaine et donc d'une appellation probablement usurpée de certains "réticulohistiocytomes". Par contre certains cas récents mieux inventoriés semblent authentifier l'existence de telles tumeurs que nous proposons, pour les raisons précédentes, d'appeler "histiocytosarcomes cutanés".

CONCLUSIONS

180

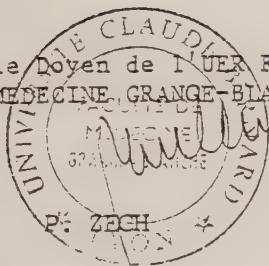
se soutenue par Monsieur Jean-Yves FORESTIER

L'histiocytosarcome cutané constitue une affection autonome et encore mal connue au sein des hématodermies primitives, caractérisée par une prolifération dermique tumorale et circonscrite, purement histiocytaire au début puis souvent lymphohistocytaire, sans atteinte systémique. L'aspect clinique (tumeur généralement unique), la localisation fréquemment dorsale, la prédominance chez l'homme adulte ne paraissent pas spécifiques. La malignité, difficile à prévoir, semble souvent atténuée et essentiellement locale. Mais la constance des récives locales et la possibilité d'une extension ganglionnaire puis viscérale (après un délai généralement long) autorisent à parler de sarcome. La sensibilité à la radiothérapie (électronthérapie) est remarquable, même en cas de récive.

L'histiocytosarcome cutané occupe donc une place nosologique particulière au sein de la pathologie des phagocytes mononucléés et des hématodermies. Il se différencie en particulier des formes sarcomateuses des lymphomes cutanés malins non hodgkiniens, de l'histiocytose maligne, des histiocytosis X et des tumeurs conjonctives fibroblastiques. Il faut cependant souhaiter que la mise en oeuvre des techniques d'identification cellulaire les plus récentes en permettent dans un proche avenir une connaissance plus précise.

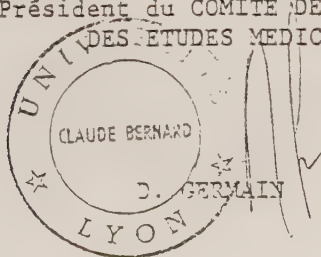
Le Président de la thèse,
(nom et signature)

, le Doyen de l'UER FACULTE
E MEDECINE GRANGE-BLANCHE,



VU ET PERMIS D'IMPRIMER
LYON, le 18 AVR. 1980

Le Président de l'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD
Président du COMITE DE COORDINATION
DES ETUDES MEDICALES,



BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABELE D.C., GRIFFIN A, G, T.B., HILL C.
Histiocytic medullary reticulosis. Report of 2 cases and review of the literature.
Arch. Dermatol. 1972, 106, 319-329.
- 2 - ACKERMAN A.B.
Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases.
Lea and Febiger ed. Philadelphia, 1978.
- 3 - ALARIO A., CLAUDY A.L., FAURE M., THIVOLET J.
Identification immunologique et cytochimique combinée des cellules nucléées du sang périphérique humain normal.
Nouv. Rev. Fr. Hématol. 1977, 18, 45-52.
- 4 - ALARIO A., ORTONNE J.P., SCHMITT D., THIVOLET J.
Lichen planus : study by antihuman T lymphocytes antigen (anti-HTLA) serum on frozen tissue sections.
Br. J. Dermatol. 1978, 98, 601-604.
- 5 - ALARIO A., SCHMITT D., THIVOLET J.
Etude cyto-immunologique des lymphocytes du granulome cutané sarcoïdique (cellules extraites et coupes tissulaires).
Ann. Immunol. Inst. Pasteur 1978, 129c, 97-104.
- 6 - ALGUACIL-GARCIA A., UNNI K.K., GOELLNER J.R.
Malignant fibrous histiocytoma. An ultrastructural study of six cases.
Am. J. Clin. Pathol. 1978, 69, 121-129.
- 7 - AMPRINO J.J.
La réticulose circonscrite à évolution lente. A propos de 2 observations personnelles avec microscopie électronique.
Thèse Méd. Lyon 1976, n° 107, 51 p.
- 8 - ANDREEV V.C., PETKOV I., BEROVA N., MUSTAKOV G.
Isolated lymphogranulomatosis of the skin.
Dermatol. Monatsschr. 1975, 161, 209-214.
- 9 - BACH J.F.
Immunologie.
Deuxième Edition, Flammarion, Paris 1979.
- 10 - BASSET F.
Problèmes posés par les cellules de Langerhans.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1971, 78, 130-138.
- 11 - BASSET F., TURIAF J.
Identification par la microscopie électronique de particules de nature probablement virale dans les lésions granulomateuses d'une histiocytose X pulmonaire.
C.R. Acad. Sci. (Paris) 1965, 261, 3701-3703.
- 12 - BAZEX A., CARTON M., LES CASTEYRERES D., BAZEX J.
Réticulose cutanée et ganglionnaire. Précession des manifestations cutanées spécifiques atypiques sur les manifestations ganglionnaires. Effet très favorable du traitement (radiothérapie et chimiothérapie).
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1975, 82, 146.

- 13 - BAZEX A., DUPRE A., DEBARRE M.
Réticulose histiocytaire hyperplasique en placard infiltré unique évoluant depuis 12 ans
Bull. Soc. Fr. Derm. 1970, 77, 146-148.
- 14 - BERKEN A., BENACERRAF B.
Properties of antibodies cytophilic for macrophages.
J. Exp. Med. 1966, 123, 119-144.
- 15 - BERNARD J., LEVY J.P., VARET B.
Sarcomes cutanés primitifs de la peau.
Enc. Med. Chir. Paris, Hématologie 1976, 2375-2376.
- 16 - BERNASCONI C., SERRI F.
Skin manifestations of monocytic and myelomonocytic leukemias.
5th annual clinically oriented symposium of the ESDR : "The biology of the histiocyte and its role in cutaneous pathology". Catania, Italy, January 11-12, 1980.
- 17 - BEUREY J., MOUGEOLLE J.M., VADOT J., BERMONT A.
Réticulose dorsale.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1964, 71, 628.
- 18 - BEUREY J., WEBER M., MOUGEOLLE J.M., DELROUS J.L., THANRY M.J.
Réticulose cutanée. Récidive 7 ans après exérèse.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1972, 79, 189-190.
- 19 - BINIAMINOV M., RAMOT B.
Possible T lymphocytes origin of Reed-Sternberg cells.
Lancet 1974, 2, 368.
- 20 - BOLGERT M., FISHER R.M.
Réticulose cutanée évolutive antérieurement traitée par ablation et autogreffe (2ème présentation).
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1968, 75, 429-430.
- 21 - BONVALET D., BELAICH S., CIVATTE J.
Histopathologie des hémato-dermies.
Dermatologica 1978, 157, 257-268.
- 22 - BREATHNACH S.A.
The ultrastructure of human skin.
J. and A. Churchill Ed., London 1971.
- 23 - BREATHNACH A.S.
Development and differentiation of dermal cells in man.
J. Invest. Dermatol. 1978, 71, 2-8.
- 24 - BROCHIER J., ABOU-HAMED Y.A., GUEHO J.P., REVILLARD J.P.
Study of human T and B lymphocytes with heterologous antisera.
Immunology 1976, 31, 749-760.

- 25 - BROUET H., FLANDRIN G., SELIGMANN M.
Démonstration d'une prolifération de cellules lymphocytaires thymodépendantes dans le syndrome de Sézary.
C.R. Acad. Sci. 1972, 276, 247-249.
- 26 - BROUET J.C., FLANDRIN G., SELIGMANN M.
Indications of the thymus derived nature of the proliferating cells in six patients with Sezary syndrome.
N. Engl. J. Med. 1973, 289, 341.
- 27 - BROUET J.C., PREUD'HOMME J.L., FLANDRIN G., CHELLOUL N., SELIGMANN M.
Membrane markers in "histiocytic" lymphomas (reticulum cell sarcomas).
J. Natl. Cancer Inst. 1976, 56, 631-633.
- 28 - BRYON P.A.
Inclusion en époxy des biopsies médullaires pour le diagnostic hématologique.
Path. Biol. 1976, 24, 75-79.
- 29 - BRYON P.A.
Communication personnelle (octobre 1979).
- 30 - BRYON P.A., GENTILHOMME O., FIERE D.
Classification histo-cytologique des lymphomes malins non hodgkiniens.
Nouv. Presse Méd. 1976, 5, 514-515.
- 31 - BUREAU Y., GOUIN J.L., BARRIERE H.
Réticulose maligne à localisation tumorale unique, traitée par ablation et greffe libre. Bon état après un recul de 7 mois.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1959, 66, 775-776.
- 32 - BURG G.
Cytochemistry of histiocytes.
5th annual clinically oriented symposium of the European Society for Dermatological Research : "The biology of the histiocyte and its role in cutaneous pathology", Catania, Italy, January 11-12, 1980 (+ communication personnelle).
- 33 - BURG G., BRAUN-FALCO O.
Classification and differentiation of cutaneous lymphomas. Enzyme-cytochemical and immunocytological studies.
Br. J. Dermatol. 1975, 93, 597-599.
- 34 - BURG G., BRAUN-FALCO O., HOFFMANN-FEZER G., RODT H., SCHMOECKEL C.
Patterns of cutaneous lymphomas. Histological, enzyme cytochemical and immunological typing of lymphoreticular proliferations in the skin.
Dermatologica 1978, 157, 289-291.
- 35 - BURG G., SCHMOECKEL C., BRAUN-FALCO O., WOLFF H.H.
Monocytic leukemia. Clinically appearing as "malignant reticulosis of the skin".
Arch. Dermatol. 1978, 114, 418-420.
- 36 - CAHILL R.N.P.
Multivesicular body formation in lymphocytes following incubation with myocrisin and phytohemagglutinin.
7° Congrès international de Microscopie Electronique, Grenoble 1970.

- 37 - CAINELLI T.
"Reticolo-istiocitoma del dorso dell'adulto" di Crosti.
Giorn. Ital. Dermatol. 1964, 105, 505-512.
- 38 - CALAS E., TRAMIER G., COULIER L.
Réticulose bénigne (histiocytes multiples disséminés).
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1959, 66, 120-121.
- 39 - CANCELLA P.A., LAHEY M.E., CARNES W.H.
Cutaneous lesions of Letterer-Siwe disease. Electron microscopic study.
Cancer 1967, 20, 1986-1991.
- 40 - CAPUTO R.
Cytoplasmic markers and unusual ultrastructural features in histiocytic proliferations of the skin.
5th annual clinically oriented symposium of the European Society for Dermatological Research : "The biology of the histiocyte and its role in cutaneous pathology". Catania, Italy, January 11-12, 1980.
- 41 - CAPUTO R., CROSTI C., CAINELLI T.
An unique cytoplasmic structure in papular histiocytoma.
J. Invest. Dermatol. 1977, 68, 98-104.
- 42 - CARO M., SENEAR F.
Reticulohistiocytoma of skin.
Arch. Derm. Syph. 1952, 65, 701-713.
- 43 - CARON-CHIARAZZO C., HAROUSSEAU J.L., DESMONS F.
Les manifestations cutanées de l'histiocytose maligne.
Ann. Dermatol.-Venereol. 1979, 106, 471-478.
- 44 - CARR I.
The reticular cell, the reticulum cell, and the macrophage.
Mononuclear phagocytes (R. VAN FURTH ed.) Blackwell Scientific publ.
London 1975, 119-128.
- 45 - CARRINGTON S.G., WINKELMANN R.K.
Electron microscopy of histiocytic diseases of the skin.
Acta Dermatovenereol. (Stockholm) 1972, 52, 161-178.
- 46 - CAZAL P.
La réticulose histiomonocytaire.
Masson ed., Paris 1946.
- 47 - CERUTTI P., SANTOIANNI P.
A relatively benign reticulosis : Crosti's "reticulohistiocytoma of the back".
Int. J. Dermatol. 1973, 12, 35-40.
- 48 - CHEVRANT-BRETON J.
La réticulo-histiocytose multicentrique. Revue de la littérature récente (depuis 1969).
Ann. Dermatol. Vénéréol. 1977, 104, 745-753.

- 49 - CIVATTE J.
Sarcomes cutanés.
Encycl. Med. Chir., Paris, Dermatologie, 1961, 12765 A10, 1-6.
- 50 - CIVATTE J., BONVALET D.
Histiocytosis. Histopathology.
The 5th annual clinically oriented symposium of the European Society for Dermatological Research : "The biology of the histiocyte and its role in cutaneous pathology", Catania, Italy , January 11-12, 1980.
- 51 - CLAUDY A., SCHMITT D.
Identification of mononuclear cells in tumoral infiltrates.
5th annual clinically oriented symposium of the European Society for Dermatological Research : "The biology of the histiocyte and its role in cutaneous pathology", Catania, Italy, January 11-12, 1980.
- 52 - CLAUDY A., SCHMITT D., ALARIO A., BROCHIER J., PERROT H., THIVOLET J.
Immunocytological characterization of the mycosis fungoides tumor cells.
Bull. Cancer 1977, 64, 241.
- 53 - CLAUDY A., THIVOLET J., VALANCOGNE A., SCHMITT D.
Comparaison entre les résultats du test d'inhibition de la migration leucocytaire (TIML) et l'hypersensibilité cutanée à la tuberculine chez l'homme.
Rev. Europ. Et. Clin. Biol. 1971, 16, 826-830.
- 54 - CLINE M.J.
Monocytes, macrophages, and their diseases in man.
J. Invest. Dermatol. 1978, 71, 56-58.
- 55 - CLINE M.J., GOLDE D.W.
A review and reevaluation of the histiocytic disorders.
Am. J. Med. 1973, 55, 49-60.
- 56 - CLINE R.E., STENGER T.G.
Histiocytic lymphoma (reticulum cell sarcoma). Report of five cases.
Oral Surg. 1977, 43, 422-435.
- 57 - COHN Z.A.
The structure and function of monocytes and macrophages.
Adv. Immunol. 1968, 9, 163-214.
- 58 - CORNAC M.
La cellule de Langerhans.
Thèse Méd. Toulouse 1978, n° 101, 89 p.
- 59 - COURSANGE F.
Le réticulohistiocytome du dos de l'adulte.
Thèse Méd. Lyon 1970, n° 206, 57 p.
- 60 - CROSSEN P.E.
The Sezary syndrome. Cytogenetic studies and identification of the Sezary cell as an abnormal lymphocyte.
Am. J. Med. 1971, 50, 24-34.

- 61 - CROSTI A.
Micosi fungoïde e reticulo istiocitomi cutanei maligni.
Min. Dermatol. 1951, 26, 3-11.
- 62 - CUILLERET P., PHILIPPE C.
Réticulose maligne de la jambe à forme cellulitique et tumorale.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1946, 56, 361.
- 63 - DAEMS W.T., WISSE E., BREDEROO P., EMEIS J.J.
Peroxidatic activity in monocytes and macrophages.
Mononuclear Phagocytes (R. VAN FURTH ed.) Blackwell Scientific Publ.
London 1975, 57-77.
- 64 - DANESHBOD K., KISSANE J.M.
Idiopathic differentiated histiocytosis.
Am. J. Clin. Pathol. 1978, 70, 381-389.
- 65 - DEGOS L.
Rôle du système HLA en biologie et en pathologie.
Nouv. Presse Méd. 1979, 8, 3109-3111.
- 66 - DEGOS R.
Dermatologie.
Flammarion ed. Paris.
- 67 - DEGOS R.
Réticuloses cutanées.
Enc. Med. Chir. Paris, Dermatologie 1975, 913a-920c.
- 68 - DEGOS R., CIVATTE J., BONVALET D., BOULVIN F.
Réticulohistiocytome gigantoméliculaire.
Ann. Dermatol. Syph. 1975, 102, 385-387.
- 69 - DEGOS R., DUPERRAT B.
Réticulose histiomélicitaire anovulvaire. Forme ulcéreuse.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1948, 55, 365-366.
- 70 - DEGOS R., LORTAT-JACOB E., OSSIPOVSKI B., CIVATTE J., TOURAINE R.
Réticulose maligne cutanée et gastrique : stade préalable de réticulose hyperplasique pendant 30 ans.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1957, 64, 9-11.
- 71 - DEGOS R., LORTAT-JACOB E., OSSIPOVSKI B., CIVATTE J., TOURAINE R.
Réticulose histiocyttaire à plaque unique. Passage du stade hyperplasique au stade dysplasique.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1957, 64, 12-14.
- 72 - DEGOS R., OSSIPOVSKI B., CIVATTE J., TOURAINE R.
Réticuloses cutanées (réticuloses histio-mélicitaires).
Ann. Dermatol. Syph. 1957, 84, 125-152.

- 73 - DEGOS R., TOURAINE R., CIVATTE J., OSSIPOVSKI B., GONZALEZ-MENDOZA A.
Confrontation anatomoclinique de 129 cas d'hémoréticulopathies malignes.
Ann. Dermatol. Syph. 1965, 92, 121-127.
- 74 - DE GRACIANSKY P., LECLERCQ R.
Réticulose. Evolution au cours de 15 années.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1969, 76, 279-280.
- 75 - DE GRACIANSKY P., PARAF A.
Les hématomodermies.
Masson ed. Paris 1949.
- 76 - DE MAN J.C.H.
Rod-like tubular structures in the cytoplasm of histiocytes in "histiocytosis X".
J. Pathol. Bacteriol. 1968, 95, 123-126.
- 77 - DE VRIES E., VAN DE PUTTE L.B.A., LABEFER G.J., VAN BUYSSEN-NUTTERS A.C.,
DE VETTEN-VAN DER HULST H.L., MEYER C.J.
Morphological differences in the interactions between mononuclear cells
and coated or uncoated sheep red blood cells.
Cell Tiss. Res. 1976, 168, 79-86.
- 78 - DIEBOLD J.
Affections malignes lymphoplasmocytaires et réticulo-histiocytaires.
Propositions pour une nouvelle classification.
Arch. Anat. Path. (suppl. Sem. Hôp. Paris) 1973, 21, 103-111.
- 79 - DIEBOLD J.
Système réticulo-endothélial et système des macrophages mononucléés.
Sem. Hôp. Paris 1973, 49, 2467-2473.
- 80 - DIEBOLD J., REYNES M.
Les immunoblastes : morphologie et signification dans les syndromes réaction-
nels et prolifératifs du tissu lymphoïde.
Sem. Hôp. Paris 1976, 52, 1911-1916.
- 81 - DUMONT J.
Lymphosarcomes et réticulosarcomes.
Enc. Med. Chir. Paris, Sang 1977, 13032 A10, 1-16.
- 82 - DUPONT A.
Réticulosarcome cutané à évolution myéloïde.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1954, 61, 392-393.
- 83 - DUPONT A.
Réticulose localisée de l'oreille. Traitement radiothérapique suivi de
greffe.
Arch. Belg. Derm. Syph. 1965, 21, 159-160.
- 84 - ELALOUF C., GRUPPER C.
Réticulose maligne localisée améliorée par le chloraminophène.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1969, 76, 787-788.

- 85 - ELEMA J.D., POPPEMA S.
Histiocytosis X de l'enfant (maladie de Letterer-Siwe). Exploration avec des techniques enzymohistochimiques et des rosettes de globules rouges de mouton.
Cancer, 1978, 42, 555-565.
- 86 - ENGSTROM P.F., AELING J.L., SURINGA D.W.R.
Histiocytic medullary reticulosis with cutaneous lesions.
Arch. Dermatol. Syph. 1972, 106, 369-371.
- 87 - ESCANDE J.P., LESSANA-LEIBOWITCH M.
Hématodermies. Problèmes de classification.
Encycl. Med. Chir., Paris, Dermatologie 1973, 12770 A10, 1-4.
- 88 - ESPINOUSE D., TOURAINE F., SCHMITT D., TOURAINE J.L.
Human B-lymphocyte heteroantigens : direct evidence for specificities not shared by monocytes.
Clin. Exp. Immunol. 1978, 34, 379-387.
- 89 - FAURE M.
Chimiotaxie du polynucléaire neutrophile. Physiologie. Aspects pathologiques. Sa place dans les processus de la phagocytose.
Thèse Méd. Lyon 1978, 119 p.
- 90 - FAUVE R.M.
Cellules phagocytaires.
in "Immunologie" (J.F. BACH), Flammarion ed., Paris 1976, 92-109.
- 91 - FAYOLLE J., MOULIN G., AMPRINO J.J., GUICHARD Y., CLAUDY A.
Réticulose cutanée circonscrite à évolution lente. Revue générale à propos de 2 observations personnelles avec étude ultrastructurale.
Lyon Méd. 1978, 239, 109-118.
- 92 - FILIPPA D.A., LIEBERMAN P.H., ERLANDSON R.A., KOZINER B., SIEGAL F.P., TURNBULL A., ZINRING A., GOOD R.A.
A study of malignant lymphomas using light and ultramicroscopic, cytochemical and immunologic technics correlation with clinical features.
Am. J. Med. 1978, 64, 259-268.
- 93 - FISHER E.R., PARK E.J., WECHSLER H.L.
Histologic identification of malignant lymphoma cutis.
Am. J. Clin. Pathol. 1976, 65, 149-158.
- 94 - FISHMAN M., ADLER F.L.
The role of macrophage RNA in the immune response.
Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 1967, 32, 343-349.
- 95 - FIVET H., REGINSTER J.P.
Réticulose du cuir chevelu.
Arch. Belg. Derm. Syph. 1967, 23, 137.
- 96 - FORESTIER J.Y., SCHMITT D., THIVOLET J.
Histiocytosarcome cutané (stade I). Aspects cliniques, biologiques et ultrastructuraux.
Journées Dermatologiques, Paris 8-9-10 mars 1979 (poster).

- 97 - FORESTIER J.Y., SCHMITT D., THIVOLET J.
Histiocytosarcome cutané : aspects cliniques, immunohistochimiques et ultrastucturaux ; difficultés d'étude et problèmes nosologiques.
Ann. Dermatol. Vénéréol. 1980, 107, 1-2, 7-19.
- 98 - FORESTIER J.Y., SCHMITT D., THIVOLET J.
Malignant and isolated cutaneous tumor of pure histiocytic origin (cutaneous histiocytosarcoma).
5th Annual clinically oriented symposium of the European Society for Dermatological Research : "The biology of the histiocyte and its role in cutaneous pathology", Catania, Italy, January 11-12, 1980.
- 99 - FORESTIER J.Y., SCHMITT D., THIVOLET J.
Malignant and isolated cutaneous tumor of pure histiocytic origin (cutaneous histiocytosarcoma).
Ital. J. Dermatol. 1980 (in press).
- 100 - FREEMAN C., BERG J.W., CUTLER J.
Occurence and prognosis of extranodal lymphomas.
Cancer 1972, 29, 252-260.
- 101 - FRIEND D.S.
Cytochemical staining of multivesicular body and Golgi vesicles.
J. Cell. Biol. 1969, 41, 269-279.
- 102 - FROMER J.L.
Reticulum-cell lymphoma.
Arch. Dermatol. Syph. 1970, 102, 124-125.
- 103 - FU Y.S., GABBIANI G., KAYE G.I., LATTES R.
Malignant soft tissue tumors of probable histiocytic origin (malignant fibrous histiocytoomas). General considerations, electron microscopic and tissue culture studies.
Cancer 1975, 35, 176-198.
- 104 - GAMBY T.
Contribution à l'étude de la réticulose de Crosti.
Thèse Méd. Marseille, 1977, n° 155, 100p.
- 105 - GAMBY T., CHANDON J.P., DOR J.F., DOR A.M., LEBREUIL G., MONGIN M., PRIVAT Y.
La réticulose de Crosti. A propos de 3 cas dont un avec étude ultrastructurale.
Ann. Dermatol. Venereol. 1978, 105, 821-830.
- 106 - GANTER P., JOLLES G.
Réticuline. Histochemie normale et pathologique.
Gauthier-Villars ed., Paris 1970, 1069-1077.
- 107 - GATE J., COUDERT J., RICARD J.
Réticulohistiocytosarcome de la jambe.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1948, 55, 311.

- 108 - GHADIALLY F.N.
Multivesicular bodies.
in Ultrastructural Pathology of the Cell. Butterworths Ed.,
London 1978, p. 302.
- 109 - GIANOTTI F., CAPUTO R., ERMACORA E.
Singulière "histiocytose infantile à cellules avec particules vermiformes intracytoplasmiques".
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1971, 78, 232-233.
- 110 - GOLDMAN R., COOPER R.A.
Concanavalin.A mediated attachment and ingestion of red blood cells by macrophages.
Exp. Cell. Res. 1975, 95, 223-231.
- 111 - GRAHAM R.C., KARNOVSKY M.J.
The early stages of absorption of injected horse raddish peroxidase in the proximal tubules of mouse kidney. Ultrastructural, cytochemistry by a new technique.
J. Histochem. Cytochem. 1966, 14, 291-298.
- 112 - GROSSHANS E., ALT J., BASSET A.
Réticulose histiomonocytaire d'évolution chronique (35 ans).
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1968, 75, 126-127.
- 113 - GROSSHANS E., SAMSOEN M.
Histologie de la peau normale.
Encycl. Med. Chir. Paris, Dermatologie 1977, 12220 A10.
- 114 - HADDEN J.W., ENGLARD A.
Molecular aspects of macrophage activation and proliferation.
Transplantation and Clinical Immunology X, Lyon May 1978, Excerpta Medica, Amsterdam 1979, 279-293.
- 115 - HASHIMOTO K., PRITKER M.S.
Electron microscopic study of reticulohistiocytoma . An unusual case of congenital, self healing reticulohistiocytosis.
Arch. Dermatol. 1973, 107, 263-270.
- 116 - HAYWARD A.R., GREAVES M.F.
Identification of cells with monocytes markers in panhypogammaglobulinaemia.
Scand. J. Immunol. 1975, 4, 563-568.
- 117 - HEADINGTON J.T., NIEDERHUBER J.E., REPOLA D.A.
Primary malignant fibrous histiocytoma of skin.
J. Cut. Pathol. 1978, 5, 329-338.
- 118 - HEINE H., SCHAEF G.
Multivesicular bodies (MVB) as carriers of multi-enzyme complexes ?
The fifth european meeting on electron microscopy applied to cutaneous pathology, Copenhagen 1978.

- 119 - HOEFESMIT E.C.M.
Mononuclear phagocytes, reticulum cells and dendritic cells in lymphoid tissues.
Mononuclear phagocytes (R. VAN FURTH) Blackwell Scientific Publ.
London 1975, 129-146.
- 120 - HOSHINO M.
Ultrastructure of reticulum cell sarcoma.
Gann. monograph on cancer research 1973, 15, 83-95.
- 121 - ISAACSON P.
Immunochemical demonstration of J Chain : a marker of B-cell malignancy.
J. Clin. Pathol. 1979, 32, 802-807.
- 122 - JANOSSY G., ROBERTS M., GREAVES M.F.
Target cell in chronic myeloid leukemia and its relationship to acute lymphoid leukemia.
Lancet 1976, 1, 1058-1061.
- 123 - JEUNE R., ORTONNE J.P., BRYON P.A., PERROT H., CLAUDY A., REVOL L.
Métaplasie myéloïde de la peau au cours de deux myélofibroses primitives.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1976, 83, 67-73.
- 124 - JOHNSON W.W., COBURN T.P., PRATT C.B., SMITH J.W., KUMAR A.P., DAHLIN D.C.
Ultrastructure of malignant histiocytoma arising in the acromion.
Hum. Pathol. 1978, 9, 199-209.
- 125 - JOULIA P., LE COULANT P.
Réticulose histiomonocytaire du front. Régression spontanée après biopsie.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1955, 62, 399-400.
- 126 - KADIN M.E., NEWCOM S.R., GOLD S.B., STITES D.P.
Origin of Hodgkin's cell.
Lancet 1974, 2, 167-168.
- 127 - KAPLAN H.S., GARTNER S.
Sternberg-Reed giant cells of Hodgkin disease : cultivation in vitro, heterotransplantation and characterization as neoplastic macrophages.
Int. J. Cancer 1977, 19, 511-525.
- 128 - KATAYAMA I., CECCACI L., FARKAS-VALU A., HORNE E.O.
Histiocytic lymphoma with sclerosis arising from a nodular lymphoma with a special stromal reaction. An ultrastructural study.
Cancer 1977, 40, 2203-2208.
- 129 - KATZ D.H., BENACERRAF B.
The role of the products of the histocompatibility gene complex in immune responses.
Academic Press Ed., New York 1976, 355 p..
- 130 - KIM H., JACOBS C., WARNKE R.A., DORFMAN R.F.
Malignant lymphoma with a high content of epithelioid histiocytes : a distinct clinicopathological entity and a form of so-called "Lennert's lymphoma".
Cancer 1978, 41, 620-635.

- 131 - KIM R., WINKELMANN R.K., DOCKERTY M.
Reticulum cell sarcoma of the skin.
Cancer 1963, 16, 646-655.
- 132 - KLEIN M.A., JAFFE R., NEIMAN R.S.
"Lennert's lymphoma" with transformation to malignant lymphoma, histiocytic type (immunoblastic sarcoma).
Am. J. Clin. Pathol. 1977, 68, 601-605.
- 133 - KLUG H. Von, LEHNERT W.
Submikroskopische aspekte kutaner Retikulosen.
Dermatol. Monatsschr. 1974, 160, 976-989.
- 134 - LANGEVOORT H.L., COHN Z.A., HIRSCH J.G., HUMPHREY J.H., SPECTOR W.G., VAN FURTH R.
The nomenclature of mononuclear phagocytes cells : a proposal for a new classification.
Mononuclear Phagocytes (R. VAN FURTH ed.) Blackwell Scientific Pub., Oxford 1970, 1-13.
- 135 - LAPIERE S.
Quelques cas de réticuloses cutanées histiomonocytaires lentement évolutives et de réticulomatoses.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1957, 64, 21-29.
- 136 - LAUGIER P.
Tumeurs bénignes conjonctives.
Encycl. Méd. Chir. Paris, Dermatologie 1966, 12740 A10, 1-10.
- 137 - LAUGIER P., HUNZIKER N., LAUT J., ORUSCO M., OLMOS L.
Réticulo-histiocytose d'évolution bénigne (type Hashimoto-Pritzker).
Etude en microscopie électronique.
Ann. Dermatol. Syph. 1975, 102, 21-31.
- 138 - LAUGIER P., HUNZIKER N., OLMOS L.
Réticulo-histiocytome du dos de l'adulte. Réticulose cutanée circonscrite à évolution lente.
Dermatologica 1974, 149, 350-358.
- 139 - LAUGIER P., HUNZIKER N., ORUSCO M., LOZERON H., BRUN R.
Réticulose tumorale histologiquement maligne.
Dermatologica 1973, 147, 94-96.
- 140 - LAY W.H., NUSSENZWEIG V.
Receptors for complement of leukocytes.
J. Exp. Med. 1968, 128, 991-996.
- 141 - LENNERT K., MOHRI N., STEIN H.
Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease.
Springer-Verlag, Berlin 1978.
- 142 - LENNERT K., STEIN H., KAISERLING E.
Cytological and fonctionnal criteria for the classification of malignant lymphomata.
Br. J. Cancer 1975, 31, 29-35.

- 143 - LESSANA-LEIBOWITCH M.
Réticuloses cutanées malignes.
Encycl. Méd. Chir. Paris, Dermatologie 1977, 12785 A10, 1-9.
- 144 - LESSANA-LEIBOWITCH M., HEWITT J.
Nosologie des réticuloses cutanées malignes.
Ann. Med. Int. 1975, 126, 183-187.
- 145 - LEVER W.F.
Histopathology of the skin.
J.B. Lippincott Company ed., Philadelphia 1975.
- 146 - LI C.Y., HARRISON G.Jr.
Histochemical and immunohistochemical study of diffuse large-cell lymphomas.
Am. J. Clin. Pathol. 1978, 70, 721-732.
- 147 - LI C.Y., YAM L.T., CROSBY W.H.
Histochemical characterization of cellular and structural elements of the human spleen.
J. Histochem. Cytochem. 1972, 20, 1049-1058.
- 148 - LI C.Y., YAM L.T., YAM K.W.
Studies of acid phosphatase isoenzymes in human leukocytes. Demonstration of isoenzyme cell specificity.
J. Histochem. Cytochem. 1970, 18, 901-910.
- 149 - LOTZ M.J., CHABNER B., DE VITA V.T., JOHNSON R.E.
Pathological staging of 100 consecutive untreated patients with non Hodgkin's lymphomas extramedullary sites of disease.
Cancer 1976, 37, 266-278.
- 150 - LUK S.C., SIMON G.T.
Phagocytosis of colloidal carbon and heterologous red blood cells in the bone marrow of rats and rabbits.
Am. J. Pathol. 1974, 77, 423-428.
- 151 - LUKES R.J., COLLINS R.D.
Immunologic characterization of human malignant lymphomas.
Cancer 1974, 34, 1488-1503.
- 152 - LUKES R.J., COLLINS R.D.
Lukes-Collins classification and its significance.
Cancer Treat. Rep. 1977, 61, 971-979.
- 153 - LUKES R.J., TAYLOR C.R., CHIR B., PHIL D., PARKER J.W., LINCOLN T.L., PATTENGAL P.K., TINDLE B.H.
A morphologic and immunologic surface marker study of 299 cases of non Hodgkin lymphomas and related leukemias.
Am. J. Path. 1978, 90, 461-485.
- 154 - LUTZNER M.
Cutaneous T-cell lymphomas : the Sezary syndrome, mycosis fungoides and related disorders.
Ann. Intern. Med. 1975, 83, 534-552.

- 155 - LUTZNER M.A., JORDAN H.W.
The ultrastructure of an abnormal cell in Sezary'syndrome.
Blood 1968, 31, 719-726.
- 156 - McCLELLAND D.B.L., LAI R.F.M., FAT A., VAN FURTH R.
Synthesis of lysozyme in vitro by mouse and human mononuclear phagocytes.
Mononuclear phagocytes (R. VAN FURTH ed.) Blackwell Scientific Pub.,
Oxford 1975, 475-486.
- 157 - Mc KEEWER P.E., GARVIN J.A., HARDIN D.H., SPICER S.J.
Immune complex receptors on cell surfaces.
Am. J. Pathol. 1976, 84, 437-440.
- 158 - MARCHINI E.
Su di un caso di reticuloistiocitoma del dorso dell'adulto.
Ann. Ital. Derm. Siph. 1954, 9, 49-90.
- 159 - MATHE G.
Les hématosarcomes non hodgkiniens (lymphosarcomes et réticulosarcomes).
Introduction, classification et inventaire topographique préthérapeutique.
Rev. Prat. 1976, 26, 1367-1389.
- 160 - MATHE G., BELPOMME D., DANTCHEV D., POUILLART P.
Les récents progrès réalisés dans la classification des leucémies lymphoïdes
et monocytoïdes et des lympho et réticulosarcomes.
Ann. Méd. Int. 1975, 126, 523-534.
- 161 - MATHE G., SEMAN G.
Aspects histologiques et cytologiques des leucémies et des hématosarcomes.
Maloine ed., Paris 1963.
- 162 - MONACELLI M.
Réticolodermie, micosi fungoïde e reticolo-istiocitomi di Crosti.
Giorn. Ital. Dermatol. 1966, 107, 1009-1018.
- 163 - NATHWANI B.N.
A critical analysis of the classifications of non-Hodgkin lymphomas.
Cancer 1979, 44, 347-384.
- 164 - NATHWANI B.N., KIM H., RAPPAPORT H., SOLOMON J., FOX M.
Non-Hodgkin's lymphomas. A clinicopathologic study comparing two classifica-
tions.
Cancer 1978, 41, 303-325.
- 165 - NICHOLS B.A.
Normal rabbit alveolar macrophages. I : The phagocytosis of tubular myelin.
J. Exp. Med. 1976, 144, 906-919.
- 166 - NICHOLS B.A.
Normal rabbit alveolar macrophages. II : Their primary and secondary lyso-
somes as revealed by electron microscopy and cytochemistry.
J. Exp. Med. 1976, 144, 920-932.

- 167 - NOVIKOFF A.B., ESSNER E., QUINTANA N.
Golgi apparatus and lysosomes.
Fed. Proc. 1964, 23, 1010-1017.
- 168 - OBERMAN H.A.
Idiopathic histiocytosis. A clinicopathological study of 40 cases and review of the literature on eosinophilic granuloma of bone, Hand-Schüller-Christian disease and Letterer-Siwe disease.
Pediatrics 1961, 28, 307-327.
- 169 - OKAYASU I., OKAYASU N., MORI W., MIYAZAKI K., MATSUBARA S.
Reticulosarcomatosis originating from skin. A clinicopathological study.
Acta Path. Jap. 1975, 25, 201-212.
- 170 - OLMOS L.
Structures membraneuses intracytoplasmiques rares de quelques dermatoses.
Ann. Dermatol. Venereol. 1978, 105, 195-198.
- 171 - OLMOS L., HUNZIKER N., LAUGIER P.
Membrane activity in histiocytic diseases of the skin.
J. Cut. Path. 1975, 2, 82-90.
- 172 - OLMOS L., HUNZIKER N., LAUGIER P.
Microcylinders of endoplasmic reticulum in histiocytes in patients suffering from Degos syndrome and dermatomyositis.
Br. J. Dermatol. 1979, 100, 137-145.
- 173 - ONGENAE D., KINT A.
Enzyme histochemical study of the infiltrate in haematodermas.
Arch. Belg. Dermatol. 1972, 28, 349-357.
- 174 - ORTONNE J.P., HERMIER C.
Réticulose cutanée du dos de l'adulte.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1976, 83, 212.
- 175 - ORTONNE J.P., SCHMITT D., SOUTEYRAND P., THIVOLET J.
Angioimmunoblastic lymphadenopathia : occurrence of Langerhans cells and interdigitating cells in the dermal infiltrate.
The 5th annual clinically oriented symposium of the European Society for Dermatological Research : "The biology of the histiocyte and its role in cutaneous pathology", Catania, Italy, January 11-12, 1980.
- 176 - OZZELLO L., STOUT A.P., MURRAY M.R.
Cultural characteristics of malignant histiocytomas and fibrous xanthomas.
Cancer 1964, 16, 331-344.
- 177 - PARAKKAL P., PINTO J., HANIFIN J.M.
Surface morphology of human mononuclear phagocytes during maturation and phagocytosis.
J. Ultr. Res. 1974, 48, 216-222.

- 178 - PAUTRIER L.M., LEVY-COBLENTZ G.
Mycosis fongoïde à tumeurs d'emblée ou lymphadénome d'origine cutanée.
Réunion de Strasbourg 18.5.1924. Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1924, 31, 84-88.
- 179 - PAUTRIER L.M., WORINGER F.
Mycosis fongoïde à tumeur primitive unique siégeant au menton.
Réunion de Strasbourg 10.1.1932, Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1932, 39, 297-299.
- 180 - PAVANS DE CECCATTY M., FOUILLET X.
Constantes et variables dans les modèles d'étude histologique du tissu conjonctif.
Rev. Inst. Pasteur Lyon 1971, 4, 1-25.
- 181 - PESCHOUX J.
A propos des réticuloses cutanées et du mycosis fongoïde. Les cas précédés d'une autre dermatose.
Thèse Méd. Lyon 1961, 63 p.
- 182 - PIERARD J., KINT A.
Réticulosarcome.
Arch. Belg. Derm. Syph. 1964, 20, 230.
- 183 - PINKUS G.S., SAID J.W.
Profile of intracytoplasmic lysozyme in normal tissues, myeloproliferative disorders, hairy cell leukemia and other pathologic processes. An immuno-
peroxydase study of paraffin sections and smears.
Am. J. Path. 1977, 89, 351-366.
- 184 - PINOL-AGUADE J., FERRANDO J., TOMAS J.M., MIERAS C., PEYRI J.
Necropsy and ultrastructural findings in histiocytic medullary reticulosis.
Br. J. Dermatol. 1976, 95, 35-44.
- 185 - PITT J.
Biology of the monocyte and macrophage. A review.
Malnutrition and immune response (R.M. SUSKIND Ed.) Raven Press, New York 1977.
- 186 - POLICARD A., COLLET A., MARTIN J.C., PREGERMAIN S., RENET C.
Une infrastructure encore peu connue du cytoplasme : les corps multivésiculaires.
Nouv. Rev. Fr. Hématol. 1963, 3, 421.
- 187 - POMMIER DE SANTI, LOUCHET, SUDAN, PAYAN, CHARPIN
Un cas de réticulose histiocytaire à détermination pulmonaire et cutanée.
Rev. Fr. Mal. Resp. 1978, 6, 165-172.
- 188 - PREUD'HOMME J.L., FLANDRIN G.
Identification by peroxidase staining of monocytes in surface immuno-
fluorescence tests.
J. Immunol. 1974, 113, 1650-1658.
- 189 - PREUD'HOMME J.L., SELIGMANN M.
Surface bound immunoglobulines as a cell marker in human lymphoproliferative
disease.
Blood 1972, 40, 777.

- 190 - QUATTRIN N., DE ROSA L., QUATTRIN S.Jr., CECIO A.
Sea-blue histiocytosis. A clinical, cytological and nosographic study of 23 cases.
Klin. Wochenschr. 1978, 56, 17-30.
- 191 - RAPPAPORT H.
Tumors of the hemopoietic system.
Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC 1966.
- 192 - RAPPAPORT H.
Nouveaux concepts dans la classification des hémopathies malignes.
Bull. Cancer 1974, 61, 11-22.
- 193 - RAUSCH E., KAISERLING E., GOOS M.
Langerhans cells and interdigitating reticulum cells in the thymus-dependent region in human dermatopathic lymphadenitis.
Virchows Arch. B Cell Path. 1977, 25, 327-343.
- 194 - REMOLD H.G.
The interaction of MIF with macrophages and macrophages activation.
Progress in Immunology (II). L. BRENT and J. HOLBROW. North-Holland ed.
Amsterdam 1974, 3, 145-152.
- 195 - RENKIN A.
Réticulose histiocytaire maligne
Arch. Belg. Derm. Syph. 1969, 25, 380.
- 196 - RHEE H.J. Van Der, VAN DER BURGH-DE-WINTER C.P.M., DAEMS W.T.
The differentiation of monocytes into macrophages, epithelioid cells and multinucleated giant cells in subcutaneous granulomas (I and II).
Cell Tissue Res. 1979, 197, 355-396.
- 197 - RHEE H.J. Van Der, VAN DER BURGH-DE-WINTER C.P.M., TIJSSSEN J.G.P., DAEMS W.T.
Comparative study on peroxydatic activity in inflammatory cells on cutaneous and peritoneal implantes.
Cell Tissue Res. 1979, 197, 397-412.
- 198 - RHODIN J.A.G.
Histology. A text and atlas.
RHODIN J.A.G. Ed., Oxford University press, 1974, 34-37.
- 199 - RIBEIRO G.G.
Primary lymphosarcoma and reticulum cell sarcoma of skin (32 cases).
Clin. Radiol. 1972, 23, 279-285.
- 200 - RIMBAUD P., MEYNADIER J., GUILHOU J.J., MEYNADIER J., GUILHOU E., BARNEON G.
Réticulose cutanée circonscrite à évolution lente (réticulo-histiocytome de Crosti).
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1976, 83, 132.
- 201 - RISDALL R.J., Mc KENNA R.W., NESBIT M.E., KRIVIT W.K., BALFOUR H.H., SIMMONS R.L., BRUNNING R.D.
Virus associated hemophagocytic syndrome. A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis.
Cancer 1979, 44, 999-1002

- 202 - ROBBINS D., FAHIMI H.D., COTRAN R.S.
Fine structural cytochemical localization of peroxidase activity in rat peritoneal cells: Mononuclear cells, eosinophils and mast cells.
J. Histochem. Cytochem. 1971, 19, 571-581.
- 203 - ROBINOWITZ B.N., NOGUCHI S., BERGFELD W.F.
Tumor cell characterization of histiocytic medullary reticulosis.
Arch. Dermatol. 1977, 113, 927-929.
- 204 - RODRIGUEZ H.A., SAUL A., GALLOSO DE BELLO L., TAY J., PEYRO E.
Nodular cutaneous reactive histiocytosis caused by an unidentified microorganism : report of a case.
Int. J. Derm. 1974, 13, 248-260.
- 205 - ROOK A., WILKINSON D.S., EBLING F.J.G.
Text book of dermatology.
Third Edition, Blackwell Scientific Pub., Oxford 1979.
- 206 - ROWDEN G., LEWIS M.G.
Langerhans cells : involvement in the pathogenesis of mycosis fungoides.
Br. J. Dermatol. 1976, 95, 665-672.
- 207 - SAID J.W., HARGREAVES H.K., PINKUS G.S.
Non Hodgkin lymphomas. An ultrastructural study correlating morphology with immunologic cell-type.
Cancer 1979, 44, 504-528.
- 208 - SALLE M.
L'histiocytose maligne. A propos de onze observations.
Thèse Méd. Lyon 1979, 78 p.
- 209 - SCHMITT D.
Contribution à l'étude des antigènes et des populations lymphocytaires impliquées dans les réactions immunitaires au niveau de la peau humaine.
Thèse Doct. Science, Lyon 1979, 139 p.
- 210 - SCHMITT D., ALARIO A., PERROT H., THIVOLET J.
Origin of Reed-Sternberg cell.
Lancet 1977, II, 137.
- 211 - SCHMITT D., ALARIO A., SOUTEYRAND P., THIVOLET J.
Specific identification of B and T lymphocytes using HBLA and HTLA antigens in the blood and the skin.
Colloque INSERM : "Progress in cutaneous immunopathology" Lyon 27-28 octobre 1978, (THIVOLET J., SCHMITT D., ed), Publ. INSERM 1978, 80, 197-212.
- 212 - SCHMITT D., ALARIO A., THIVOLET J.
In situ characterization of tissue lymphoid cells of cutaneous infiltrates using specific membrane antigens.
Clin. Exp. Derm. 1979, 4, 161-173.

- 213 - SCHMITT D., BROCHIER J., REVILLARD J.P., THIVOLET J.
Ultrastructural identification of human tonsil T lymphocytes by peroxidase conjugated anti-HTLA serum.
Experientia 1976, 32, 1208-1217.
- 214 - SCHMITT D., FORESTIER J.Y., THIVOLET J.
Cutaneous histiocytosarcoma. Ultrastructural study with special reference to multivesicular bodies (MVB).
The sixth meeting of the society of cutaneous ultrastructure research
Barcelona, 7-9 juin 1979.
- 215 - SCHMITT D., FORESTIER J.Y., THIVOLET J.
Cutaneous histiocytosarcoma. Ultrastructural study with special reference to multivesicular bodies (MVB).
J. Cut. Path. in press (abstract).
- 216 - SCHMITT D., VIAC J., BROCHIER J., THIVOLET J.
Thymus derived origin of Sezary cells demonstrated by peroxidase conjugated anti-HTLA serum.
Acta Dermato-venereol. 1976, 56, 489.
- 217 - SCHNITZLER L., LARRA F., SCHUBERT B., SCHOUSBOE A., MEEKEL P.
Reticulosis histiocitaria maligna. Efecto de la Bleomicina por via intraarterial. Un caso.
Med. Cut. I.L.A. 1975, 3, 383-386.
- 218 - SCHULLER E.
Immunopathologie du système nerveux.
Cah. Méd. 1979, 5, 493-495.
- 219 - SEIFERT H.W., KLINGMULLER G., TSCHUBEL K.
Malignes histiocytom der Haut mit multivesiculärer Vacuolisierung.
Arch. Dermatol. Res. 1978, 261, 163-173.
- 220 - SEZARY A., BOLGERT M., BOULENGER P., DUCOURTIOUX M.
Réticulomatose cutanée à évolution lente.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1941, 48, 704-714.
- 221 - SHELLEY W.B., JUHLIN L.
The Langerhans cell : its origin, nature and function.
Acta Dermato-venereol. (Stockholm), suppl. 1978, 79, 7-22.
- 222 - SHNITKA T.K., SELIGMANN A.M.
Role of esteratic inhibition on localization of esterase and the simultaneous cytochemical demonstration of inhibitor sensitive and resistant enzyme species.
J. Histochem. Cytochem. 1961, 9, 504-527.
- 223 - SHOHAM D., BEN DAVID E., ROZENSZAJN L.A.
Cytochemical and morphologic identification of macrophages and eosinophils in tissue cultures of normal human bone marrow.
Blood 1974, 44, 221-233.

- 224 - SILBERBERG-SINAKIN I., THORBRECKE G.J., BAER R.L., ROSENTHAL S.A.,
BEREZOWSKY B.
Antigen-bearing Langerhans cells in skin, dermal lymphatics and in
lymph nodes.
Cell Immunol. 1976, 25, 137-151.
- 225 - SILVERSTEIN N., ELLEFSON R.D.
The syndrome of the sea-blue histiocyte.
Seminars in Hematol. 1972, 9, 299-307.
- 226 - SKINNIDER L.F., GHADIALLY F.N.
Ultrastructure of cell surface abnormalities in neoplastic histiocytes.
Br. J. Cancer 1977, 35, 657-667.
- 227 - SMITH C.W., GOLDMAN A.S., YATES R.D.
Interactions of lymphocytes and macrophages from human colostrum.
Exp. Cell. Res. 1971, 69, 409-419.
- 228 - SOULE E.H., ENRIQUEZ P.
Atypical fibrous histiocyctoma, malignant fibrous histiocyctoma, malignant
histiocyctoma and epithelioid sarcoma. A comparative study of 65 tumours.
Cancer 1972, 30, 128-143.
- 229 - SOUTEYRAND P.
Lymphomes cutanés malins : apport des techniques immunologiques et
ultrastructurales.
Thèse Méd. Lyon 1977, 139 p.
- 230 - SOUTEYRAND P., THIVOLET J., ALARIO A., SCHMITT D., PERROT H.
Etude immunocytoologique des lymphomes cutanés malins. Essai de
classification.
Dermatologica 1978, 157, 269-281.
- 231 - STEINMAN R.M., COHN A.
Dendritic cells, reticular cells, and macrophages.
Mononuclear phagocytes (R. VAN FURTH Ed.) Blackwell Scientific Pub.
London 1975, 97-109.
- 232 - STINGL G.
Immunological aspects of Langerhans cells.
The 5th annual clinically oriented symposium of the European Society
for Dermatological Research : "The biology of the histiocyte and its
role in cutaneous pathology". Catania, Italy, January 11-12, 1980.
- 233 - STOUT A.P., LATTES R.
Tumors of the soft tissues.
Atlas of tumor pathology, fasc. I.
Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC 1967, p. 107.

- 234 - STUART A.
Perspectives on the reticulum cell and fibre networks.
Mononuclear phagocytes (R. VAN FURTH Ed.) Blackwell Scientific publ.
London 1975, 111-118.
- 235 - STUART A., DAVIDSON A.E.
The human reticular cell. Morphology and cytochemistry.
J. Path. (Edinb). 1971, 103, 41-47.
- 236 - SUTTON J.S., WEISS L.
Transformation of monocytes in tissue culture into macrophages, epithelioid cells and multinucleated giant cells.
J. Cell. Biol. 1966, 28, 303-308.
- 237 - SZODORAY L. Von
Einige Beobachtungen und Betrachtungen über Retikulosen.
Dermatologische Monatsschr. 1975, 161, 842-850.
- 238 - TAN R.S.H., BUTTERWORTH C.M., Mc LAUGHLIN H., MALKA S., SAMMAN P.D.
Mycosis fungoides : a disease of antigen persistence.
Br. J. Dermatol. 1974, 91, 607-616.
- 239 - TAUNTON O.D., YESHURUN D., JARRAT M.
Progressive nodular histiocytoma.
Arch. Dermatol. 1978, 114, 1505-1508.
- 240 - TAYLOR D.R.
The nature of Reed-Sternberg cells and other malignant "reticulum" cells.
Lancet 1974, 2, 802-807.
- 241 - TAYLOR D.R.
Multicentric Reticulohistiocytosis.
Arch. Dermatol. 1977, 113, 330-332.
- 242 - TEMIME P., PRIVAT Y., BENNE M., VIVIER A.F.
Lymphoréticulose cutanée.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1965, 72, 744.
- 243 - TEMIME P., PRIVAT Y., COULIER L., MARCHAND J.P., COSTES A.
Lymphoreticulopathie cutanée lentement évolutive.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1969, 76, 421-422.
- 244 - TEMIME P., PRIVAT Y., HAIK A., MARCHAND J.P.
Réticulose cutanée du dos à tumeur unique.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1972, 79, 294.
- 245 - TEXIER L., DELAUNAY M.
Electronthérapie d'une réticulose maligne. Résultat favorable.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1975, 82, 442-448.
- 246 - THAWERANI H., SANCHEZ R.L., ROSAI J., DORFMAN R.F.
The cutaneous manifestations of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy.
Arch. Dermatol. 1978, 114, 191-197.

- 247 - THIERS H., COLOMB D., FAYOLLE J., ARCADIO F., NOVE. JOSSERAND
Réticulose histiomonocytaire à plaque unique. Récidive malgré ablation chirurgicale précoce large.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1959, 66, 214-215.
- 248 - THIERS H., FAYOLLE J., DEIDIER C.
Réticulose en placard du dos traitée par la seule histiothérapie.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1968, 75, 512-513.
- 249 - THIERS H., MOULIN G., FAYOLLE J.
Les réticuloses cutanées circonscrites à évolution lente.
Arch. Med. Ouest 1971, 3, 195-212.
- 250 - THIVOLET J., LEUNG T.K., DUVERNE J., LEUNG J., VOLLE H.
Ultrastructural morphology and histochemistry (acid phosphatase) of the cutaneous infiltration by polyvinylpyrrolidone.
Br. J. Dermatol. 1970, 83, 661-669.
- 251 - THIVOLET J., SCHMITT D.
Origine de la cellule de Reed-Sternberg (lettre).
Nouv. Presse Méd. 1978, 7, 666-667.
- 252 - TOURAINE R.
Etude critique des réticuloses cutanées.
Thèse Méd. Paris 1956, 188 p.
- 253 - TOURAINE R.
Anatomopathologie des cancers bronchopulmonaires primitifs.
Cah. Méd. 1979, 5, 437-445.
- 254 - TOURAINE J.L., HADDEN J.W., GOOD R.A.
Sequential stages of human T lymphocytes differentiation.
Proc. Natn. Acad. Sci. (Wash.) 1977, 74, 3414-3419.
- 255 - TOURAINE J.L., TOURAINE F., KISZKISS D.F., CHOI Y.S., GOOD R.A.
Heterologous specific antiserum for identification of human T lymphocytes.
Clin. Exp. Immunol. 1974, 16, 503-510.
- 256 - TRAMIER G., MATHIEU J.
Réticulose cutanée.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1965, 72, 693.
- 257 - TUSQUES J., PRADAL G.
Analyse tri-dimensionnelle des inclusions rencontrées dans les histiocytes de l'histiocytose X en microscopie électronique. Comparaison avec les inclusions des cellules de Langerhans.
J. Microscopie 1969, 8, 113-122.
- 258 - UMBERT P., WINKELMANN R.K.
Histologic, ultrastructural and histochemical studies of granuloma annulare.
Arch. Dermatol. 1977, 113, 1681-1686.

- 259 - VAN FURTH R.
Monocytes. Their origin and destiny.
Transplantation and clinical immunology X, Lyon, May 1978.
Excerpta Medica, Amsterdam 1979, 247-254.
- 260 - VAN FURTH R.
The origin of mononuclear phagocytes and their role in physiology and pathology.
5th annual clinically oriented symposium of the European Society for Dermatological Research : "The biology of the histiocyte and its role in cutaneous pathology". Catania, Italy, January 11-12, 1980.
- 261 - VAN FURTH R., COHN Z.A., HIRSCH J.G., SPECTOR W.G., LANGEVOORT H.L.
The mononuclear phagocyte system : a new classification of macrophages, monocytes and their precursor cells.
Bull. Wld. Hlth. Org. 1972, 46, 845-851.
- 262 - VAN FURTH R., HAMMINGA L.
Macrophages and the skin.
Colloque INSERM : "Progress in cutaneous immunopathology", Lyon 27-28 octobre 1978 (THIVOLET J., SCHMITT D., Ed), Publ. INSERM, 1978, 80.
- 263 - VAN FURTH R., LANGEVOORT H.L., SCHABERG A.
Mononuclear phagocytes in human pathology. Proposal for an approach to improved classification.
Mononuclear phagocytes. (R. VAN FURTH Ed) Blackwell Scientific Publ. London 1975, 1-15.
- 264 - VARDINAN J.W., BYRNE G.E., RAPPAPORT H.
Malignant histiocytosis with massive splenomegaly in asymptomatic patients. A possible chronic form of the disease.
Cancer 1975, 36, 419-427.
- 265 - VASQUEZ C., PAVLOVSKY A., BERNHARD W.
Lésions nucléaires et inclusions cytoplasmiques particulières dans 2 cas de lymphoréticulosarcomes humains.
C.R. Acad. Sc. (Paris) 1963, 256, 2261.
- 266 - VOLKMAN A.
Disparity of origin of mononuclear phagocyte populations.
J. Reticuloendothelial Soc. 1976, 19, 249-269.
- 267 - WALKER W.S.
Functional heterogeneity of macrophages.
Immunobiology of the macrophage (NELSON D.S. Ed.) Academic press, New York 1976, 91-111.
- 268 - WATANABE S., MIKATA A., TOYAMA K., KITAMURA K., MINATO K.
Sarcomatous variant of malignant histiocytosis. A case report and review of the literature.
Acta Pathol. Jap. 1978, 28, 963-978.

- 269 - WEISS S.W., ENZINGER F.M.
Malignant fibrous histiocyoma.
Cancer 1978, 41, 2250-2266.
- 270 - WINKELMANN R.K.
Benign and malignant lymphocytic reticulosis.
14th international congress of dermatology. Excerpta Medica, Amsterdam 1974,
283.
- 271 - WINKELMANN R.K.
Cutaneous histiocytic proliferative disorders in adults.
5th annual clinically oriented symposium of the European Society for
Dermatological Research : "The biology of the histiocyte and its role in
cutaneous pathology". Catania, Italy, January 11-12, 1980.
- 272 - WINKELMANN R.K., MULLER S.A.
Generalized eruptive histiocyoma. A benign papular histiocytic reticulosis.
Arch. Dermatol. 1963, 88, 586-597.
- 273 - WOLFF K.
Ultrastructure of the phagocytic process.
5th annual clinically oriented symposium of the European Society for
Dermatological Research : "The biology of the histiocyte and its role in
cutaneous pathology". Catania, Italy, January 11-12, 1980.
- 274 - WORINGER F., ALT J., LEVY J.F.
Réticulose cutanée localisée. Traitement chirurgical.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1962, 69, 368.
- 275 - YAM L.T., LY C.Y., CROSBY W.H.
Cytochemical identification of monocytes and granulocytes.
Am. J. Clin. Pathol. 1971, 55, 283-290.
- 276 - ZALA L., ARMAGNI C., KREBS A.
Reticulohistiocyoma Crosti : electron mikroskopische, histochemische
u immunhistologische Untersuchungen.
41e Congrès de la Société Suisse de Dermatologie et Vénéréologie,
Lausanne, 5-6 octobre 1979.
- 277 - ZAYID I., FARRAJ S.
Familial histiocytic dermato-arthritis. A new syndrome.
Am. J. Med. 1973, 54, 793-800.
- 278 - ZUCKER-FRANCKLIN D.
Immunophagocytosis of human amyloid fibrils by leukocytes.
J. Ultr. Res. 1970, 32, 247-250.

